

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-171275

(43)Date of publication of application : 17.06.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/40
A61P 3/06
A61P 9/10
A61P 43/00
C07D207/333
C07D405/06

(21)Application number : 2001-376596

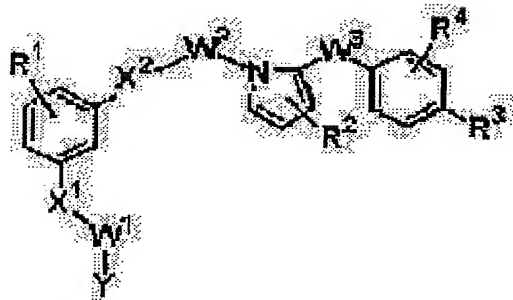
(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 11.12.2001

(72)Inventor : MARUTA KATSUNORI
TSUCHIDA ATSUSHI
NAGATA TATSU

(54) PPAR DELTA AGONIST

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a PPAR δ agonist that is effective for treatment of hyperlipemia or atherosclerosis.SOLUTION: The PPAR δ agonist has the following chemical formula (1) (wherein R¹ is H, a halogen, an alkyl or an alkoxy; R² is H or an alkyl; R³ and R⁴ are each a halogen, an alkyl, an alkoxy, a cycloalkyl or carbamoyl; or R³ and R⁴ may incorporate to form a 5-7-membered ring including 0-2 oxygens; X¹ is a single bond or an oxygen or sulfur atom; X² is a single bond or an oxygen; Y is a carboxyl or a group that is hydrolyzed in vivo to regenerate a carboxyl group; W¹ and W² are each a single bond or an alkylene chain and W³ is a single bond, a carbonyl group or an alkylene group).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Connecting via Winsock to STN

Welcome to STN International! Enter x:x

LOGINID:TKYBAN62C

PASSWORD:

TERMINAL (ENTER 1, 2, 3, EUC, SJIS OR ?):SJIS2

* * * * * Welcome to STN International * * * * *

Item	Date	Headline
NEWS 1	DEC 03	STN/CAS FILES Workshop Schedule - Japan (December 2007 - February 2008)
NEWS 2	JUL 02	LMEDLINE coverage updated
NEWS 3	JUL 02	SCISEARCH enhanced with complete author names
NEWS 4	JUL 02	CHEMCATS accession numbers revised
NEWS 5	JUL 02	CA/CAPLUS enhanced with utility model patents from China
NEWS 6	JUL 16	CAPLUS enhanced with French and German abstracts
NEWS 7	JUL 18	CA/CAPLUS patent coverage enhanced
NEWS 8	JUL 26	USPATFULL/USPAT2 enhanced with IPC reclassification
NEWS 9	JUL 30	USGENE now available on STN
NEWS 10	AUG 07	CAS REGISTRY enhanced with new experimental property tags
NEWS 11	AUG 07	FSTA enhanced with new thesaurus edition
NEWS 12	AUG 13	CA/CAPLUS enhanced with additional kind codes for granted patents
NEWS 13	AUG 20	CA/CAPLUS enhanced with CAS indexing in pre-1907 records
NEWS 14	AUG 27	Full-text patent databases enhanced with predefined patent family display formats from INPADOCDB
NEWS 15	AUG 27	USPATOLD now available on STN
NEWS 16	AUG 28	CAS REGISTRY enhanced with additional experimental spectral property data
NEWS 17	SEP 13	INPADOCDB enhanced with monthly SDI frequency
NEWS 18	SEP 13	FORIS renamed to SOFIS
NEWS 19	SEP 17	CA/CAPLUS enhanced with printed CA page images from 1967-1998
NEWS 20	SEP 17	CAPLUS coverage extended to include traditional medicine patents
NEWS 21	SEP 24	EMBASE, EMBAL, and LEMBASE reloaded with enhancements
NEWS 22	OCT 02	CA/CAPLUS enhanced with pre-1907 records from Chemisches Zentralblatt
NEWS 23	OCT 19	BEILSTEIN updated with new compounds
NEWS 24	NOV 15	Derwent Indian patent publication number format enhanced
NEWS 25	NOV 19	WPIX enhanced with XML display format
NEWS 26	NOV 30	ICSD reloaded with enhancements
NEWS 27	DEC 04	LINPADOCDB now available on STN
NEWS EXPRESS	19 SEPTEMBER 2007:	CURRENT WINDOWS VERSION IS V8.2, CURRENT MACINTOSH VERSION IS V6.0c(ENG) AND V6.0Jc(JP), AND CURRENT DISCOVER FILE IS DATED 19 SEPTEMBER 2007.
NEWS HOURS		STN operating Hours
NEWS INTER		INTERNET ACCESS to STN-T(STN-Tokyo)
NEWS WWW		STN Tokyo World Wide Web Site
NEWS IPC8		For general information regarding STN implementation of IPC 8

Enter NEWS followed by the item number or name to see news on that
specific topic.

* * * * *

STN maintenance downtime to be extended

The normal maintenance downtime for STN will be extended on December

15. STN will be unavailable beginning Saturday, December 15, at 17:00 U.S. Eastern Standard Time until Sunday, December 16, at 01:00.

The normal schedule for STN maintenance downtime (22:00 to 01:00) will resume on December 22.

All use of STN is subject to the provisions of the STN Customer agreement. Please note that this agreement limits use to scientific research. Use for software development or design or implementation of commercial gateways or other similar uses is prohibited and may result in loss of user privileges and other penalties.

***** STN TOKYO *****

FILE 'HOME' ENTERED AT 14:06:39 ON 17 DEC 2007

=> file wpids

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE	TOTAL
ENTRY	SESSION
27	27

FULL ESTIMATED COST

FILE 'WPIDS' ENTERED AT 14:07:15 ON 17 DEC 2007

COPYRIGHT (C) 2007 THE THOMSON CORPORATION

FILE LAST UPDATED: 7 DEC 2007 <20071207/UP>

MOST RECENT THOMSON SCIENTIFIC UPDATE: 200779 <200779/DW>

DERWENT WORLD PATENTS INDEX SUBSCRIBER FILE, COVERS 1963 TO DATE

>>> Now containing more than 1 million chemical structures in DCR <<<

>>> IPC Reform backfile reclassification has been loaded to September 6th 2007. No update date (UP) has been created for the reclassified documents, but they can be identified by 20060101/UPIC and 20061231/UPIC, 20070601/UPIC and 20071001/UPIC. <<<

FOR A COPY OF THE DERWENT WORLD PATENTS INDEX STN USER GUIDE, PLEASE VISIT:

http://www.stn-international.de/training_center/patents/stn_guide.pdf

FOR DETAILS OF THE PATENTS COVERED IN CURRENT UPDATES, SEE

<http://scientific.thomson.com/support/patents/coverage/latestupdates/>

EXPLORE DERWENT WORLD PATENTS INDEX IN STN ANAVIST, VERSION 2.0:

http://www.stn-international.com/archive/presentations/DWPIAnaVist2_0710.pdf

=> s JP2003171275/pn

L1 1 JP2003171275/PN

=> d l1 full

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2007 THE THOMSON CORP on STN
AN 2003-819105 [77] WPIDS
DNC C2003-229810 [77]
TI New pyrrole derivatives having peroxisome proliferation activated receptor agonist action useful for treating hyperlipidemia and atherosclerosis
DC B03
IN MARUTA K; NAGATA T; TSUCHIDA A
PA (SUMU-C) SUMITOMO SEIYAKU KK
CYC 1
PI JP 2003171275 A 20030617 (200377)* JA 34[0] <--
ADT JP 2003171275 A JP 2001-376596 20011211
PRAI JP 2001-376596 20011211
IPCR A61K0031-40 [I,A]; A61K0031-40 [I,C]; A61P0003-00 [I,C]; A61P0003-06 [I,A]; A61P0043-00 [I,A]; A61P0043-00 [I,C]; A61P0009-00 [I,C]; A61P0009-10 [I,A]; C07D0207-00 [I,C]; C07D0207-333 [I,A]; C07D0405-00 [I,C]; C07D0405-06 [I,A]
AB JP 2003171275 A UPAB: 20060120

NOVELTY - Pyrrole derivatives (I) having peroxisome proliferation activated receptor (PPAR(delta)) agonist action are new.

DETAILED DESCRIPTION - Pyrrole derivatives of formula (I) having peroxisome proliferation activated receptor (PPAR(delta)) agonist action are new.

R1 = H, halo, 1-4C alkyl or 1-4C alkoxy;

R2 = H or 1-4C alkyl;

R3 = halo, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 3-7C cycloalkyl or carbamoyl;

R4 = H, halo, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 5-7C cycloalkyl, carbamyl or 5-7 membered ring;

X1 = single bond, O or S;

X2 = single bond and O;

Y = carboxyl or group, which hydrolysis in vivo and regenerates carboxyl group;

W1 = single bond or 1-4C alkylene;

W2 = 1-4C alkylene or 3-4C alkenylene; and

W3 = single bond, carbonyl and 1-4C alkylene.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

(1) lipid lowering agent in blood comprising PPAR(delta) agonist or its salt as active ingredient; and

(2) therapeutic agent or preventive agent for coronary angiography disease comprising PPAR(delta) agonist or its salt as active ingredient.

ACTIVITY - Antilipemic; Antiatherosclerotic. No test details are given for the above mentioned activity.

MECHANISM OF ACTION - PPAR-Agonist. COS-1 cell (5x10 power 4 piece/well) was cultivated in DMEM culture medium containing 5% carbon dioxide at 37degreesC for overnight. Then, cultivated cell was transferred into culture medium containing activated carbon and dextran. GAL4-PPAR (delta) expressed plasmid (5 ng), reporter plasmid (50 ng) and p(beta)gal control DNA (350 (ng) was transfected into culture medium and cultivated for 4 hours. The culture medium was exchanged to culture medium containing 5% activated carbon, dextran and fetal calf serum. (3-((1E)3-(2-(4-(tri fluoromethyl) benzoyl)-1H-pyrrole-1-yl)-1-propenyl) phenoxy) acetic acid (1 microg) was added to the culture medium and cultivated for 24 hours. PPAR (delta) agonist action was found to be 2.4 microm. Hence, the result revealed that test compound had an excellent PPAR agonist action.

USE - For treating and preventing hyperlipidemia and atherosclerosis (claimed).

ADVANTAGE - The peroxisome proliferation activated receptor PPAR(delta) agonist exhibits excellent therapeutic efficacy with respect to lipid lower in blood.

TECH ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Agonist: The PPAR(delta) agonists are of formulae (II-VI), in which R1 is positioned at 2 or 3 position.

FS CPI

MC CPI: B07-D02; B14-F06; B14-F07

=> log y

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

FULL ESTIMATED COST

1312

1339

STN INTERNATIONAL LOGOFF AT 14:08:08 ON 17 DEC 2007

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-171275

(P2003-171275A)

(43) 公開日 平成15年6月17日 (2003.6.17)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/40		A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 3
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	4 C 0 6 9
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1 4 C 0 8 6
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/333		C 0 7 D 207/333	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 34 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-376596(P2001-376596)

(22) 出願日 平成13年12月11日 (2001.12.11)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 丸田 克紀

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72) 発明者 土田 敦之

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74) 代理人 100121588

弁理士 五十部 穰

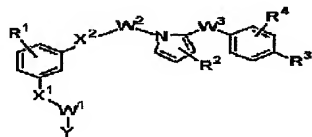
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PPAR δ アゴニスト

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 高脂血症やアテローム性動脈硬化症の治療に有効な PPAR δ アゴニストの提供。

【解決手段】 次の化学式 (1) を有する PPAR δ アゴニスト：

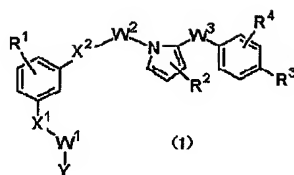
W³ は単結合、カルボニル基、アルキレン基を表す。)

(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を表し、R² は、水素原子またはアルキル基を表し、R³ 及び R⁴ は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいは R³、R⁴ が一緒になって酸素原子を0から2を含む5から7員環を形成しても良い、X¹ は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、X² は単結合、酸素原子を表し、Yはカルボキシル基または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す、W¹ 及び W² は単結合またはアルキレン鎖を表し、

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 4 のアルキル基または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基を表し、

R^2 は、水素原子または炭素数 1 から 4 のアルキル基を表し、

R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 5 から 7 のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 5 から 7 のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいは R^3 、 R^4 が一緒になって無置換もしくは置換されていてもよい酸素原子を 0 から 2 を含む 5 から 7 員環を形成しても良い、

X^1 は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、

X^2 は単結合、酸素原子を表し、

Y はカルボキシル基または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す、

W^1 は単結合または無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖を表し、

W^2 は無置換または置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖もしくは置換されていてもよい炭素数 3 から 4 のアルケニレン鎖を表し、

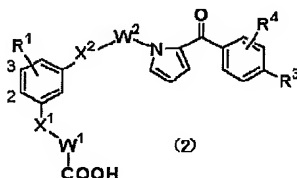
W^3 は単結合、カルボニル基、炭素数 1 から 4 のアルキレン基を表す。) で表される PPAR δ アゴニスト。

【請求項2】 W^3 がカルボニル基である請求項 1 に記載の PPAR δ アゴニスト。

【請求項3】 Y がカルボキシル基である請求項 1 に記載の PPAR δ アゴニスト。

【請求項4】 式(2)

【化2】



(式中、 R^1 は 2 または 3 位に位置し、水素原子、炭素

数 1 から 4 のアルキル基または炭素数 1 から 4 のアルコキシ基を表し、

R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 5 から 7 のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 5 から 7 のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいは R^3 、 R^4 が一緒になって無置換もしくは置換されていてもよい酸素原子を 0 から 2 を含む 5 から 7 員環を形成しても良い、

X^1 は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、

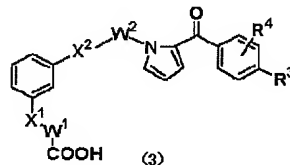
X^2 は単結合、酸素原子を表し、

W^1 は単結合または無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖を表し、

W^2 は無置換または置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖もしくは置換されていてもよい炭素数 3 から 4 のアルケニレン鎖を表す。) で表される PPAR δ アゴニスト。

【請求項5】 式(3)

【化3】



(式中、 X^1 、 X^2 は単結合または酸素原子、 W^1 は炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖を表し、

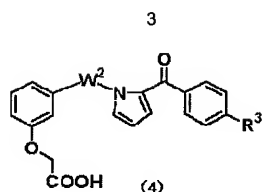
R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 5 から 7 のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 5 から 7 のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいは R^3 、 R^4 が一緒になって無置換もしくは置換されていてもよい酸素原子を 0 から 2 を含む 5 から 7 員環を形成しても良い、

W^2 は無置換または置換されていてもよい炭素数 1 から 4 のアルキレン鎖もしくは置換されていてもよい炭素数 3 から 4 のアルケニレン鎖を表す。) で表される PPAR δ アゴニスト。

【請求項6】 式(4)

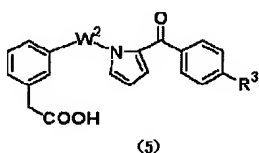
【化4】



(式中、 W^2 は炭素数3から4のアルケニレン鎖を表し、 R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモ

【請求項7】 式(5)

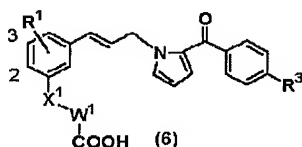
【化5】



(式中、 W^2 は炭素数3から4のアルケニレン鎖を表し、 R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモ

【請求項8】 式(6)

【化6】



(式中、 R^1 は2または3位に位置し、水素原子、炭素数1から4のアルキル基または炭素数1から4のアルコキシ基を表し、

R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、

X^1 は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、

W^1 は単結合または無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖を表す。) で表される PPAR δ アゴニスト。

【請求項9】 請求項1から8のいずれかに記載の PPAR δ アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を有効成分とする血中脂質低下剤。

【請求項10】 請求項1から8のいずれかに記載の PPAR δ アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を有効成分とするアテローム性冠状動脈硬化症の治療剤または予防剤。

4

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術】 本発明は、PPAR δ アゴニストに関する。詳しくは、本発明は PPAR δ アゴニストを有効成分とする血中脂質低下剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 レチノイド関連受容体の1種であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(本明細書中、PPARと略記することがある) δ は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)のサブタイプのひとつで、その発現部位に組織特異性は見られず、普遍的に発現している。また、PPAR δ は、ときに PPAR β 、あるいはヒトの場合には NUC1 とも称されている。PPAR δ の機能研究については、他のタイプ(α 、 γ)に比べ機能の特定が遅れていた。しかし、最近 PPAR δ の欠損マウスが作成され、フェノタイプの報告がなされるとともに脂質代謝、発生・分化あるいは腫瘍形成に関与することが明らかとなってきた。また、PPAR δ アゴニストは、血漿中の HDL 量を増加させること、アテローム性冠状動脈硬化症の治療・予防に効果があること、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用することでアテローム性冠状動脈硬化症の治療・予防に効果があること等が報告されており(WO97/28149)、医薬品として期待されている。しかしながら、PPAR δ 受容体を有意に活性化したりリガンドや PPAR δ 受容体に関与する生物活性の報告は少ない。これまでに PPAR δ の生物活性として、WO96/01430号明細書には hNUC1B(ヒト NUC1 とアミノ酸1個が異なる PPAR サブタイプ)がヒト PPAR α や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近では WO97/28149号明細書において、PPAR δ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR δ を有意に活性化する化合物(アゴニスト)が見出され、さらにそれらの化合物が血漿中の HDL 量(高密度リポ蛋白)を増加させること、アテローム性冠状動脈硬化症の治療・予防に効果があること、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用することでアテローム性冠状動脈硬化症の治療・予防に効果があること等が報告されている。従って、PPAR δ を活性化できるアゴニストには、HDL コレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待される。しかしながら、十分な活性を有し臨床応用されているものは知られていない。また、本発明のピロール誘導体については、PPAR δ を活性することもまた血中脂質低下作用を有することもこれまで知られていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明では PPAR δ アゴニスト作用を有する医薬組成物の開発を目的とする。詳しくは、本発明は PPAR δ アゴニストを有効成

分とする血中脂質低下剤の開発を目的とする。

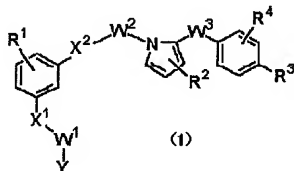
【0004】

【課題を解決するための手段】本願発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、ピロール誘導体がPPAR δ アゴニスト作用を有することを見だし、さらに検討を加え、本発明を完成させるに至った。

【0005】即ち、本願発明は：

(1) 式(1)

【化7】



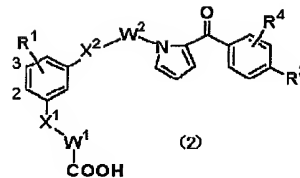
(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から4のアルキル基または炭素数1から4のアルコキシ基を表し、R² は、水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表し、R³ は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、R⁴ は、水素原子、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいはR³、R⁴ が一緒になって無置換もしくは置換されていてもよい酸素原子を0から2を含む5から7員環を形成しても良い、X¹ は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、X² は単結合、酸素原子を表し、Yはカルボキシル基または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す、W¹ は単結合または無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖を表し、W² は無置換または置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖もしくは置換されていてもよい炭素数3から4のアルケニレン鎖を表し、W³ は単結合、カルボニル基、炭素数1から4のアルキレン基を表す。) で表されるPPAR δ アゴニスト。

【0006】(2) W³ がカルボニル基である請求項1に記載のPPAR δ アゴニスト。

(3) Yがカルボキシル基である請求項1に記載のPPAR δ アゴニスト。

【0007】(4) 式(2)

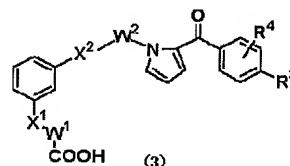
【化8】



(式中、R¹ は2または3位に位置し、水素原子、炭素数1から4のアルキル基または炭素数1から4のアルコキシ基を表し、R³ は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、R⁴ は、水素原子、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいはR³、R⁴ が一緒になって無置換もしくは置換されていてもよい酸素原子を0から2を含む5から7員環を形成しても良い、X¹ は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、X² は単結合、酸素原子を表し、W¹ は単結合または無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖を表し、W² は無置換または置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖もしくは置換されていてもよい炭素数3から4のアルケニレン鎖を表す。) で表されるPPAR δ アゴニスト。

【0008】(5) 式(3)

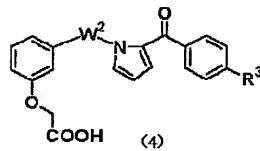
【化9】



(式中、X¹、X² は単結合または酸素原子、W¹ は炭素数1から4のアルキレン鎖を表し、R³ は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、R⁴ は、水素原子、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、あるいはR³、R⁴ が一緒になって無置換もしくは置換されていてもよい酸素原子を0から2を含む5から7員環を形成しても良い、W² は無置換または置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖もしくは置換されていてもよい炭素数3から4のアルケニレン鎖を表す。) で表されるPPAR δ アゴニスト。

【0009】 (6) 式 (4)

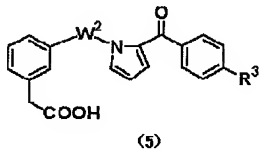
【化10】



(式中、 W^2 は炭素数3から4のアルケニレン鎖を表し、 R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモ

【0010】 (7) 式 (5)

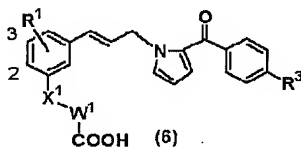
【化11】



(式中、 W^2 は炭素数3から4のアルケニレン鎖を表し、 R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモ

【0011】 (8) 式 (6)

【化12】



(式中、 R^1 は2または3位に位置し、水素原子、炭素数1から4のアルキル基または炭素数1から4のアルコキシ基を表し、 R^3 は、ハロゲン原子、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数5から7のシクロアルキル基またはカルバモイル基を表し、 X^1 は単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、 W^1 は単結合または無置換もしくは置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖を表す。) で表されるPPAR δ アゴニスト。

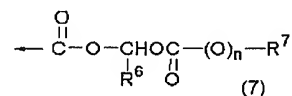
(9) 請求項1から8のいずれかに記載のPPAR δ アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を有効成分とする血中脂質低下剤。

(10) 請求項1から8のいずれかに記載のPPAR δ アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を有効成分とするアテローム性冠状動脈硬化症の治療剤または予防剤。

【0012】 式(1)から(7)中の官能基は以下の記載の通りである。炭素数1から4のアルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピルが挙げられる。炭素数1から4のアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、2-ブトキシ、2-メチルプロポキシが挙げられる。炭素数5から7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。酸素原子を0から2含む5から7員環としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,3-ジオキサラン、ジオキサシクロヘキサン、ジオキサシクロヘプタンが挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

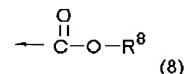
【0013】 炭素数1から4のアルキレン鎖としては、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレンが挙げられる。炭素数3から4のアルケニレン鎖としては、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、メチルプロペニレンが挙げられる。置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、置換されていてもよい炭素数1から4のアルコキシ基、置換されていてもよい炭素数1から4の酸素原子を0から2を含む5から7員環、置換されていてもよい炭素数1から4のアルキレン鎖また置換されていてもよい炭素数3から4のアルケニレン鎖の置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1から4のアルキル基、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられる。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基としては、式(7)：

【化13】



[式中、 R^6 、 R^7 は水素原子または炭素数1から4のアルキル基を表す。 n は0または1を表す。] または、式(8)：

【化14】



[式中、 R^8 は炭素数1から4のアルキル基を表す。] を表す。

【0014】 本発明の医薬の有効成分である複素環化合物は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、りんご

酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、亜鉛塩等の無機金属塩、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。また、本発明には、ピロール誘導体またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含む。

【0015】式(1)で表されるピロール誘導体またはその薬学上許容される塩は以下の方法およびそれに準じた方法で製造することができる。

【0016】式(1)で表されるピロール誘導体またはその薬学上許容される塩、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

【0017】光学分割法としては、ピロール誘導体またはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させることもできる。またピロール誘導体またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン(例えばα-フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させることもできる。

【0018】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

【0019】本発明のPPARδアゴニストは経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

【0020】薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明のピロール誘導体またはその塩は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

【0021】注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは/及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、式(1)で表されるピロール誘導体またはその薬学上許容される塩を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

【0022】局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、式(1)で表されるピロール誘導体またはその薬学上許容される塩と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤及び/またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油(ピーナッツ油、ひまし油等)等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることが

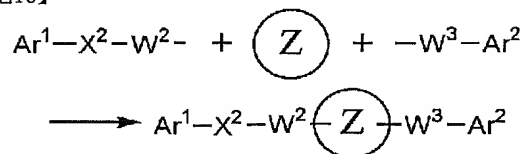
できる。

【0023】散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロクロレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。式(1)で表されるピロール誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分とする、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与できる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約500mgの範囲、好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0024】以下に本発明の製造方法について詳細に説明する。

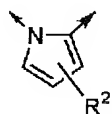
【0025】本発明のピロール誘導体は、例えば以下の製造方法に従って製造することができる。

【化15】



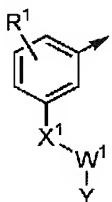
【0026】【式中、環Zは、

【化16】



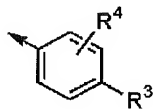
で表される置換されてもよいピロール環を表し、 Ar^1 は、

【化17】



で表される置換ベンゼン環を表し、 Ar^2 は、

【化18】



で表される置換ベンゼン環を表す。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 W^1 、 W^2 、および W^3 は、前記と同義である。]

【0027】 $\text{Ar}^1-\text{X}^2-\text{W}^2-$ の基および Ar^2-W^3- の基を、環Zに結合させることで、本発明のピロール誘導体を製造することができる。 $\text{Ar}^1-\text{X}^2-\text{W}^2-$ の基および Ar^2-W^3- の基と、環Zとの結合反応としては、例えば、以下の各反応を例示することができる。

(1) フリーデルクラフツ反応

(2) パラジウム触媒存在下の炭素炭素多重結合化合物または有機金属化合物と有機ハライドとの反応

(3) 対応する有機ハライドに対する求核置換反応

(4) カルボニル化合物と有機金属化合物との反応

(5) カルボン酸誘導体と有機金属化合物との反応

(6) Wittig反応、Horner-Emmons反応

これらの反応は、単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の製造方法で製造することもできる。また、この製造方法では、 W^2 または W^3 の基を先に環Zに結合させ、後に Ar^1 または Ar^2 の基を結合させることもできる。その結合させる方法としては、上記の環Zとの反応と同様のものを使用することができる。

【0028】上記の各反応において、必要に応じて、官能基を保護することができる。保護基およびその保護、脱保護条件については、グリーンら(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.)の文献に詳しく記されている。上記各反応により生じる2重結合、水酸基、カルボニル等は、必要に応じて、水素添加、還元、酸化等を行うこともできる。また、上記各反応の後に、官能基を他の官能基に変換することもできる。これらの官能基の変換反応は、例えば、以下の論文等を参考に実施することができる。

「実験化学講座」19-26巻(1992年、丸善)

「精密有機合成」(1983年、南江堂)

Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)

Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)

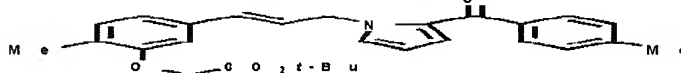
Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)

Survey of Organic Syntheses, Vol. 1-2 (1970, 1977, John Wiley & Sons)

【0029】例えば、環Zに結合しているアルキレンの1位に存在する水酸基の還元としては、水素化ホウ素ナトリウム/イソプロパノール、トリエチルシラン-トリフルオロ酢酸等の複合還元剤等を用いることで実施することができる。反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロベ

ンゼン等が挙げられ、約-20度から溶媒の沸点の範囲の温度で反応できる。また、カルボニルのメチレンへの還元に関しては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム/イソプロパノール、ヒドラジン/水酸化カリウムもしくは水酸化ナトリウム、亜鉛アマルガム/塩酸等の複合還元剤等を用いることで実施することができる。反応溶媒としては、例えば、THF、ジオキサン等が挙げられ、0度から溶媒の沸点の範囲の温度で反応できる。

【0030】また、例えば、環Zに結合しているアルキレン



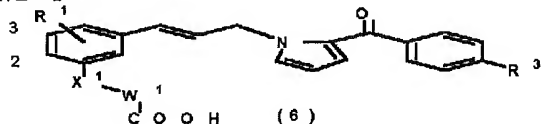
【式中、環Zは前記と同義である。Qは有機基を表す。Xは塩素原子、臭素原子等を表す。】

フリーデルクラフツ反応は、例えば、J. Org. Chem. 1983, 48, 3214-3219等に従って実施することができる。環Zの炭素原子上に、Qを導入することができる。本反応において、Q-Xの好ましい例としては、アルキルハライド、酸ハライド等が挙げられる。具体的には、塩化アルミニウム、トリフルオロボラン-エーテル錯体、四塩化チタン、塩化亜鉛等のルイス酸存在下、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の不活性溶媒中、通常、室温から溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることができる。

【0032】ピロール環の1位の窒素原子をフェニルスルホニル(またはトリルスルホニル等)で保護してフリーデルクラフツ反応を行うのが好ましい。1位にフェニルスルホニルで保護するには、例えば、NaH等の塩基存在下、フェニルスルホニルクロリド等を反応させることで実施できる。例えば、フェニルスルホニルで保護されたピロール環の場合は、ルイス酸の種類によって反応位置を制御することができる。例えば、AlCl₃を用いれば、3位に反応させることができ(J. Org. Chem. 1983, 48, 3214-3219)、BF₃・OEt₂を用いれば、2位に反応させることができる。フリーデルクラフツ反応の後には、加水分解することでフェニルスルホニルを脱保護することができる。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール等と水の混合溶媒で、室温から溶媒の沸点の範囲の温度で反応することができる。

【0033】(2) パラジウム触媒存在下の炭素炭素多重結合化合物または有機金属化合物と有機ハライドとの反応

【化20】



【式中、環Z、QおよびXは前記と同義である。Mは置換スズ原子、置換ホウ素原子などを表す。Q'は対応する有機基を表す。】

【0034】本反応は、例えば、Synth. Commun., 11, 513

の1位に存在する水酸基の酸化としては、二酸化マンガン等の酸化剤、4-メチルモルホリン-4-オキシド/テトラ-n-プロピルアンモニウムパーテナート等の複合酸化剤を用いることで実施できる。反応溶媒としては、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロベンゼン、クロロホルム等が挙げられ、約0度から溶媒の沸点の範囲の温度で反応できる。

【0031】(1) フリーデルクラフツ反応

【化19】

(1981)、J. Am. Chem. Soc., 111, 314 (1989)、J. Org. Chem., 52, 422 (1987)、J. Org. Chem., 37, 2320 (1972)等に従って実施することができる。具体的には、パラジウム触媒、塩基等の存在下、炭素炭素多重結合化合物または有機金属化合物と有機ハライドを不活性溶媒中で反応させることで実施できる。パラジウム触媒としては、Pd(OAc)₂、PdCl₂(PPh₃)₂等の2価パラジウム触媒、Pd(PPh₃)₄、Pd(dba)₂等の0価パラジウム触媒が挙げられる。塩基としては、NaHCO₃、K₂CO₃等の無機塩基、NEt₃、iPr₂NEt、Et₂NH等の有機塩基が挙げられ、PPh₃等のホスフィン配位子、BnEt₃NCI等の相間移動触媒、CuI等の無機塩等を添加することで、反応が促進される。不活性溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、THF、ジオキサン、トルエン等が挙げられる。反応温度としては、通常、室温付近から、溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

【0035】(3) 対応する有機ハライドに対する求核置換反応

【化21】



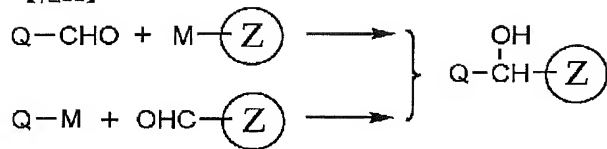
【式中、環Z、QおよびXは前記と同義である。Mはアルカリ金属原子、マグネシウムハライド、亜鉛ハライド等を表す。】

本反応は、例えば、J. Org. Chem., 26, 3202 (1961)等に従って、実施することができる。環Zを含む有機金属化合物は、例えばハロゲン-金属交換反応により、または塩基を用いて水素原子を脱離させることで製造することができる。NaH、KH、t-ブトキシカリウム、エチルマグネシウムプロミド、ブチリチウム、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジン等の塩基存在下、THF、エーテル、DMF等の不活性溶媒中で反応させることで、ピロール環の窒素原子上にQを導入することができる。反応温度としては、約0度から約80度の範囲から選択することができる。

【0036】(4) カルボニル化合物と有機金属化合物との反

応

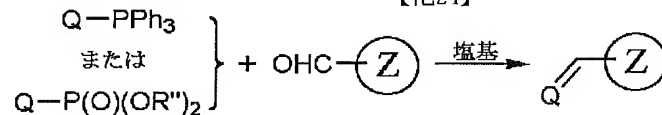
【化22】



【式中、環Z、QおよびXは前記と同義である。】

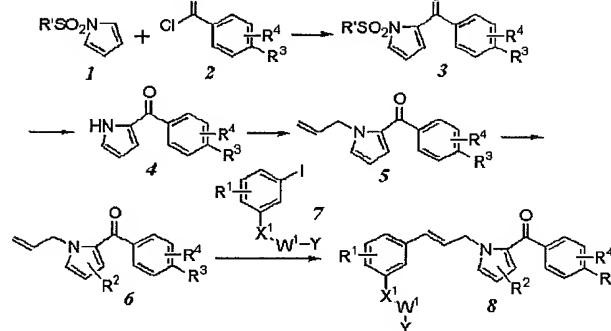
本反応は、例えば、Tetrahedron, 26, 2239 (1970)、J. Org. Chem., 55, 6317 (1990)等に従って実施することができる。本反応における有機金属化合物は、(3)の有機金属化合物と同様に製造することができる。これを、例えば、THF、エーテル、トルエン等の不活性溶媒中でアルデヒドと反応させることで実施することができる。反応温度としては、約-100度から室温の範囲から選択することができる。

【0037】(5) カルボン酸誘導体と有機金属化合物との反応



【式中、環ZおよびQは前記と同義である。R''はアルキルを表す。】

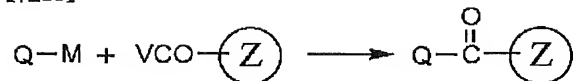
本反応は、例えば、Tetrahedron, 49, 1343 (1993)等に従って、実施することができる。具体的には、ホスホニウム塩、リン酸エステルなどの有機リン化合物を、NaH、BuLi、KOtBu、などの塩基で処理し、THF、エーテ



【式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、Y、W¹、W²、およびW³は前記と同義である。R'はフェニルまたは4-トルイルを表す。】

【0040】J. Org. Chem. 1983, 48, 3214-3219に従って、ルイス酸存在下、化合物(1)と化合物(2)を不活性溶媒中で反応させることで化合物(3)を製造することができる。BF₃·OEt₂、ZnCl₂、SnCl₄等をルイス酸として用いれば、ピロール環の2位に選択的に化合物(2)を反応させることができ、好適である。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素が好ましく、反応温度としては約0度から溶媒の沸点の範

【化23】



【式中、環Z、QおよびMは前記と同義である。Vは塩素原子、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルコキシ、ジアルキルアミノ、2-ピリジルチオ等を表す。】

本反応は、例えば、Org. Lett., 2, 1649 (2000)等に従って、実施することができる。本反応における有機金属化合物は、(3)、(4)における有機金属化合物と同様に製造することができる。これを、例えば、THF、エーテル、トルエン等の不活性溶媒中で、カルボニル基を活性化させた化合物と反応させることで実施することができる。反応温度としては、約-100度から室温の範囲から選択することができる。

【0038】(6) Wittig反応、Horner-Emmons反応

【化24】

ル、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、カルボニル化合物と反応させることにより実施できる。反応温度としては、約-100度から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

【0039】下記の化合物(8)は、好適には、例えば以下のようにして製造することができる。

【化25】

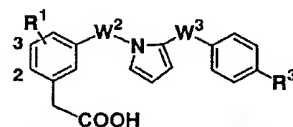
囲が挙げられ、通常、室温付近が望ましい。塩基存在下、化合物(3)を加水分解することで、化合物(4)を製造することができる。その塩基としては、NaOH、KOH等が挙げられ、溶媒としては、ジオキサンと水の混合溶媒、メタノールと水の混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては約50度から約90度までの範囲が挙げられる。塩基存在下、化合物(4)をハロゲン化アリルと不活性溶媒中で反応させることで、化合物(5)を製造することができる。塩基としては、KOtBu等が好ましく、NaH等を用いることもきる。不活性溶媒としては、例えば、THF、DMF等が挙げられ、反応温度としては40度から60度の範囲が挙

げられる。

【0041】 R^2 がメチルである化合物(6)は、化合物(5)をビルスマイヤー試薬(Org. Synth. Coll. Vol. IV, 831等)と反応させ、次いでハロゲン化炭化水素系溶媒中で還元することで製造することができる。還元反応では、例えばトリエチルシラン-トリフロロ酢酸等を還元剤として用いることができ、通常、約0度から室温付近の範囲の温度で反応させることができる。 R^1 がメチル以外のアルキルである化合物(6)は、ルイス酸存在下、化合物(5)にハロゲン化アルカノイルを反応させ、次いで還元

【0042】パラジウム触媒および塩基の存在下、化合物



















表1



化合物番号	R1	W2	W3	W5
1	H			-Cl
2	H			-CF3
3	H			-OCF3
4	H			-Et
5	2-Me			-CF3
6	2-Me			-OCF3
7	2-Me			-Et
8	3-OMe			-CF3
9	3-OMe			-OCF3

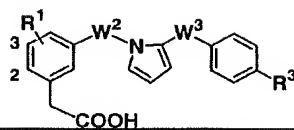
【0045】

【表2】

化合物番号	R1	W2	W3	R3
10	3-OMe			→Et
11	H			→CF ₃
12	H			→OCF ₃
13	H			→Et
14	2-Me			→CF ₃
15	2-Me			→OCF ₃
16	2-Me			→Et
17	3-OMe			→CF ₃
18	3-OMe			→OCF ₃

【表 3】

表3



化合物番号	R1	W2	W3	R3
19	3-OMe			←Et
20	H			←CF ₃
21	H			←OCF ₃
22	H		単結合	←CF ₃
23	H		単結合	←Me
24	H		単結合	←CF ₃
25	H		単結合	←Me
26	2-Me		単結合	←CF ₃
27	3-OMe		単結合	←CF ₃

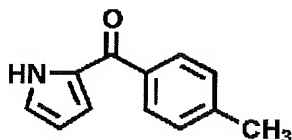
【0047】実施例

以下、実施例、参考例、試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

【0048】参考例 1

(1 H-ピロール-2-イル) (4-メチルフェニル) ケトンの合成

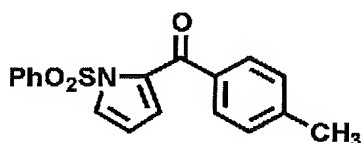
【化26】



【0049】参考例 1-1

(1-ベンゼンスルフォニル-1 H-ピロール-2-イル) (4-メチルフェニル) ケトンの合成

【化27】



窒素気流下、1-ベンゼンスルフォニル-1 H-ピロール (284 g, 1.37 mol) のジクロロメタン (1.0 L) 溶液

に塩化 p-トルオイル (318 g, 2.06 mol) と三フッ化ホウ素エーテル錯体 (350 g, 2.47 mol) を加え、混合物を室温で7日間放置した。反応溶液を1N塩酸水 (750 mL) で2回、1N水酸化ナトリウム水溶液 (750 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で、それぞれ1回洗浄し、乾燥、濾過した。濾液を常圧で半量まで濃縮し、ヘキサン (500 mL) を加えた。さらに、濃縮し、ジクロロメタンを留去した後、10度まで冷却し、結晶を濾取した。これをヘキサン、トルエンで洗浄、乾燥し、表題化合物を得た。

(315 g, 71 %)

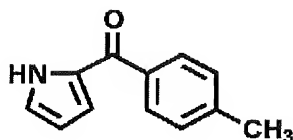
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.75 – 7.78 (m, 1 H), 7.72 (brd, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.65 (brt, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.58 (brt, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.69 – 6.72 (m, 1 H), 6.35 (dd, 1 H, J = 3.1 and 0.5 Hz), 2.42 (s, 3 H).

【0050】参考例 1-2

(1 H-ピロール-2-イル) (4-メチルフェニル) ケトンの合成

【化28】

23



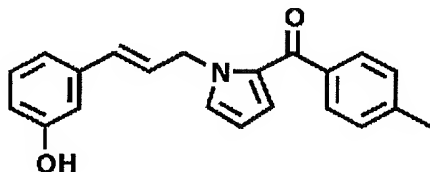
参考例 1-1 の化合物 (145 g, 446 mmol) をメタノール (1.0 L) に懸濁し、5N 水酸化ナトリウム水 (1.1 kg) を加え、30 分間加熱還流した。混合物は均一の溶液となった。この溶液を 0 度までゆっくりと冷却し、生じた結晶を濾取し、乾燥して表題化合物を得た。(80 g, 97 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.52 (brs, 1 H), 7.82 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (brs, 1 H), 6.88 – 6.91 (m, 1 H), 6.32 – 6.36 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H).

【0051】 参考例 2

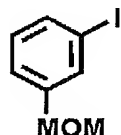
{1-[(2E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニル]-1H-ピロール-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノンの合成

【化29】



【0052】 参考例 2-1

1-ヨード-3-(メトキシメトキシ) ベンゼンの合成
【化30】



m-ヨードフェノール (3.00 g, 13.6 mmol) のアセトン (30 ml) 溶液に、氷冷下、炭酸カリウム (2.30 g, 16.6 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (1.20 g, 14.9 mmol) を加え、反応液を室温にて 65 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム (0.600 g, 4.30 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (0.300 g, 3.70 mmol) を追加し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た (3.68 g, 102 %).

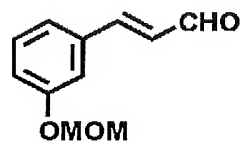
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40 – 7.42 (m, 1 H), 7.34 (dt, 1 H, $J = 3.6$ and 1.6 Hz), 6.99 – 7.02 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H).

【0053】 参考例 2-2

(2E)-3-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-プロパナールの合成

24

【化31】



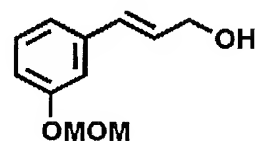
参考例 2-1 の化合物 (3.68 g, 13.6 mmol)、アクロレイン (1.6 g, 28.5 mmol)、炭酸水素ナトリウム (2.75 g, 32.7 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (3.1 g, 13.6 mmol)、酢酸パラジウム (60 mg, 0.27 mmol) の DMF (20 ml) 混合液を 55 度にて 9 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、不溶物を濾去後、濾液をトルエンにて抽出した。有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た (2.75 g, 102 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.70 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz), 7.35 (t, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.25 (brt, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.22 (brd, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.13 (ddd, 1 H, $J = 7.9$, 2.4 and 0.8 Hz), 6.71 (dd, 1 H, $J = 15.9$ and 7.7 Hz), 5.21 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H).

【0054】 参考例 2-3

(2E)-3-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-プロペン-1-オール

【化32】



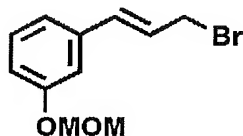
参考例 2-2 の化合物 (2.75 g, 13.6 mmol) のメタノール (25 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.50 g, 13.2 mmol) を加え 0 度にて 30 分間、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に希塩酸水、炭酸水素ナトリウム水を順次加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 → 1:2) にて分離精製し、表題化合物を得た (2.33 g, 88 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.24 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.04 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (ddd, 1 H, $J = 8.0$, 2.0 and 0.7 Hz), 6.59 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz), 6.37 (dt, 1 H, $J = 15.9$ and 5.7 Hz), 5.18 (s, 2 H), 4.32 (dt, 2 H, $J = 5.7$ and 1.4 Hz), 3.49 (s, 3 H), 1.46 (t, 1 H, $J = 5.7$ Hz).

【0055】 参考例 2-4

1-[(1E)-3-プロモ-1-プロペニル]-3-

(メトキシメトキシ) ベンゼンの合成
【化33】



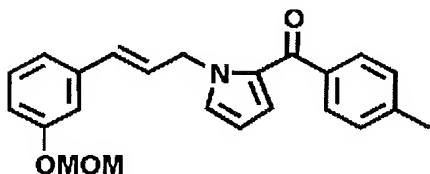
参考例2-3の化合物 (1.31 g, 6.74 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.2 g, 8.46 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、氷冷下、N-ブロモスクシミド (1.5 g, 8.43 mmol) を加え0度にて1時間、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 8:1 → 4:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (1.06 g, 61%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.07 (t, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.95 (ddd, 1 H, J = 7.9, 2.4 and 0.8 Hz), 6.61 (d, 1 H, J = 15.5 Hz), 6.39 (dt, 1 H, J = 15.5 and 7.8 Hz), 5.18 (s, 2 H), 4.15 (dd, 2 H, J = 7.8 and 0.8 Hz), 3.48 (s, 3 H)。

【0056】参考例2-5

{1-[(2E)-3-{3-(メトキシメトキシ)フェニル}-2-プロペニル]-1H-ピロール-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノンの合成

【化34】



カリウムt-ブトキシド (0.51 g, 4.55 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に、参考例1の化合物 (0.77 g, 4.16 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を加え、室温にて5分攪拌した。氷冷下、反応液に参考例2-4の化合物 (1.06 g, 4.12 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4:1)、(トルエン：酢酸エチル = 19:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (1.38 g, 92%)。

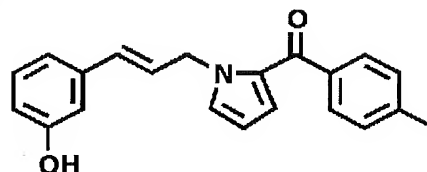
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.20 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.99-7.04 (m, 2 H), 6.91 (ddd, 1 H, J = 8.0, 2.4 and 0.8 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.47 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.42 (dt, 1 H, J = 15.8 and 4.9 Hz)

z), 6.21 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 4.9 Hz), 5.16 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)。

【0057】参考例2-6

{1-[(2E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニル]-1H-ピロール-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノンの合成

【化35】



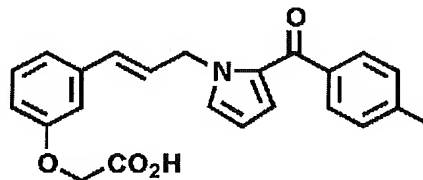
参考例2-5の化合物 (4.53 g, 12.5 mmol) のメタノール (15 ml)、ジオキサン (10 ml) 溶液に、4N塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (3.71 g, 93%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.15 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 2.4 and 1.7 Hz), 6.92 (br d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.82-6.84 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.70 (ddd, 1 H, J = 7.9, 2.5 and 0.8 Hz), 6.44 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.39 (dt, 1 H, J = 15.8 and 4.8 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.4 Hz), 5.19 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 4.94 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H)。

【0058】実施例1

{3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル]フェノキシ} 酢酸の合成

【化36】

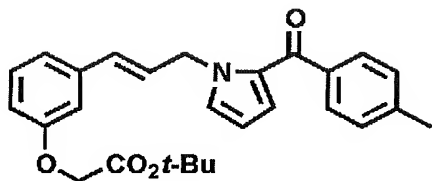


【0059】実施例1-1

{3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル]フェノキシ} 酢酸t-ブチルの合成

【化37】

27



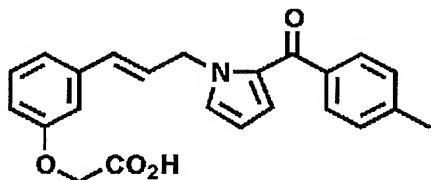
参考例 2-6 の化合物 (3.50 g, 11.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.25 g, 16.3 mmol)、プロモ酢酸 t-ブチル (2.45 g, 12.6 mmol) を加え 50 度にて 2 時間半攪拌した。反応液に硫酸水素カリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 4 : 1) にて分離精製し、表題化合物を得た (4.4 g, 92 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.20 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 6.98 (brd, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.89 (brt, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.76 – 6.79 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.46 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.40 (dt, 1 H, J = 15.9 and 5.0 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.19 (d, 2 H, J = 5.0 Hz), 4.49 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.47 (s, 9H)。

【0060】実施例 1-2

(3- {(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

【化38】



実施例 1-1 の化合物 (4.4 g, 10.2 mmol) の 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml)、メタノール (20 ml) 溶液を室温にて 1 時間半攪拌した。反応液中のメタノール、テトラヒドロフランを留去し、残渣を水で希釈後ジエチルエーテルで洗浄した。水層に希塩酸水を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し表題化合物を得た (3.7 g, 96 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.21 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 7.01 (brd, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.90 – 6.92 (m, 1 H), 6.76 – 6.81 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7

28

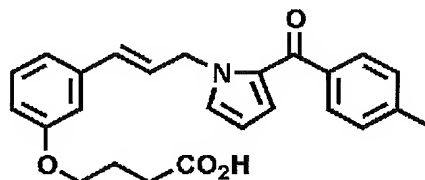
Hz), 6.38 – 6.47 (m, 2 H), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.17 – 5.20 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H)。

【0061】実施例 2

4-(3- {(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酪酸の合成

【化39】

10

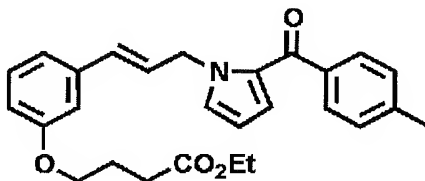


【0062】実施例 2-1

4-(3- {(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酪酸エチルの合成

【化40】

20



参考例 2-6 の化合物 (180 mg, 0.567 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) 溶液に、炭酸カリウム (100 mg, 0.724 mmol)、4-ブロモ-n-酪酸エチル (105 mg, 0.538 mmol) を加え 45 度にて 2 時間攪拌した。反応液に 4-ブロモ-n-酪酸エチル (20.0 mg, 0.100 mmol) を追加し、50 度にて更に 9 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) にて分離精製し、表題化合物を得た (199 mg, 81 %)。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.19 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J = 2.4 and 1.7 Hz), 6.94 (brd, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.87 – 6.89 (m, 1 H), 6.76 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.74 – 6.77 (m, 1 H), 6.47 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.41 (dt, 1 H, J = 15.8 and 5.0 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.4 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 5.0 Hz), 4.14 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.99 (t, 2 H, J = 6.1 Hz), 2.50 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.43 (s, 3 H), 2.09 (tt, 2 H, J = 7.3 and 6.1 Hz), 1.25 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)。

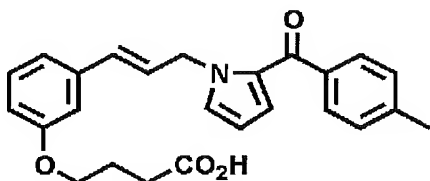
【0063】実施例 2-2

4-(3- {(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酪酸エチルの合成

50

ル) -1H-ピロール-1-イル] -1-プロペニル) フェノキシ) 酢酸の合成

【化41】



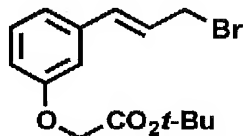
実施例2-1の化合物から、実施例1-2と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.74 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.05 (dd, 1 H, $J = 2.5$ and 1.6 Hz), 6.93 (br d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 6.92 - 6.94 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H, $J = 4.0$ and 1.6 Hz), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H, $J = 15.6$ Hz), 6.44 (dt, 1 H, $J = 15.6$ and 4.0 Hz), 6.20 (dd, 1 H, $J = 4.0$ and 2.5 Hz), 5.17 - 5.19 (m, 2 H), 4.03 (t, 2 H, $J = 6.2$ Hz), 2.57 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 2.42 (s, 3 H), 2.07 - 2.14 (m, 2 H).

【0064】参考例3

{3-[(1E)-3-ブロム-1-プロペニル]フェノキシ}酢酸t-ブチルの合成

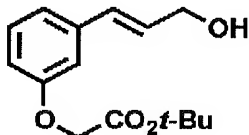
【化42】



【0065】参考例3-1

{3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]フェノキシ}酢酸t-ブチルの合成

【化43】



参考例2-2の化合物 (0.56 g, 2.91 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液に、4N塩酸ジオキサン溶液 (4 ml) を加え、室温にて1時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えてpH6付近とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し (2E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペナル混合物を得た (0.42 g)。上記混合物 (0.42 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (0.60 g, 4.34 mmol)、プロモ酢酸t-ブチル (0.68 g, 3.49 mmol) を加え50度にて1時間半攪拌した。反応液に5%硫酸

水素カリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し {3-[(1E)-3-オキソ-1-プロペニル]フェノキシ}酢酸t-ブチル混合物を得た (0.81 g)。

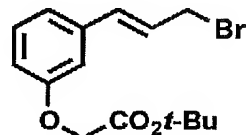
【0066】上記フェノキシ酢酸混合物 (0.81 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (100 mg, 2.64 mmol) を加え0度にて20分間攪拌した。反応液に希塩酸水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 → 1:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (0.65 g, 3行程87%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (brd, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 6.78 (dd, 1 H, $J = 8.0$ and 2.0 Hz), 6.58 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz), 6.35 (dt, 1 H, $J = 15.9$ and 5.8 Hz), 4.52 (s, 2 H), 4.33 (dt, 2 H, $J = 1.4$ and 5.8 Hz), 1.49 (s, 9 H), 1.43 (t, 1 H, $J = 5.8$ Hz).

【0067】参考例3-2

{3-[(1E)-3-ブロム-1-プロペニル]フェノキシ}酢酸t-ブチルの合成

【化44】



参考例3-1の化合物 (320 mg, 1.21 mmol)、トリフェニルホスフィン (385 mg, 1.47 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、氷冷下、N-ブロモスクシイミド (260 mg, 1.46 mmol) を加え0度にて20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 6:1 → 4:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (380 mg, 96%)。

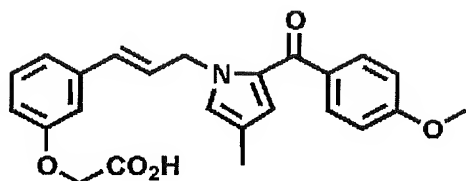
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (t, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 6.81 (dd, 1 H, $J = 8.0$ and 2.1 Hz), 6.60 (d, 1 H, $J = 15.6$ Hz), 6.37 (dt, 1 H, $J = 15.6$ and 7.8 Hz), 4.52 (s, 2 H), 4.15 (dd, 2 H, $J = 7.8$ and 0.8 Hz), 1.49 (s, 9 H).

【0068】実施例3

{3-[(1E)-3-[2-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル]フェノキシ}酢酸の合成

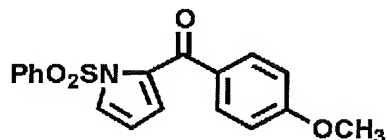
【化45】

31



【0069】実施例3-1

(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロール-2-イル) [4-(メトキシ)フェニル] ケトン
【化46】

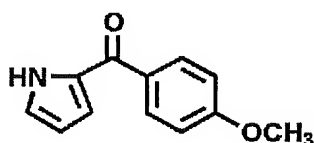


4-メトキシベンゾイル クロリドから、参考例1-1と同様の操作で、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.12 (dt, 2 H, $J = 7.2$ and 1.5 Hz), 7.84 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 7.73 (dd, 1 H, $J = 1.7$ and 3.2 Hz), 7.65 (tt, 1 H, $J = 1.5$ and 7.2 Hz), 7.58 (tt, 2 H, $J = 1.5$ and 7.2 Hz), 6.93 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 6.68 (dd, 1 H, $J = 1.7$ and 3.6 Hz), 6.34 (dd, 1 H, $J = 3.2$ and 3.6 Hz), 3.87 (s, 3 H).

【0070】実施例3-2

(1H-ピロール-2-イル) [4-(メトキシ)フェニル] ケトン
【化47】

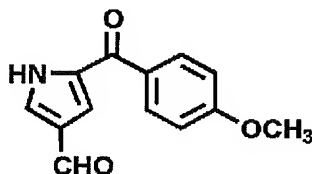


実施例3-1の化合物から、参考例1-2と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.54 (brs, 1 H), 7.94 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 7.12 (dt, 1 H, $J = 1.3$ and 2.7 Hz), 6.93 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 6.89 (ddd, 1 H, $J = 3.8$, 2.4 and 1.3 Hz), 6.34 (dt, 1 H, $J = 3.8$ and 2.7 Hz), 3.89 (s, 3 H).

【0071】実施例3-3

(4-ホルミル-1H-ピロール-2-イル) (4-メトキシフェニル) ケトン
【化48】



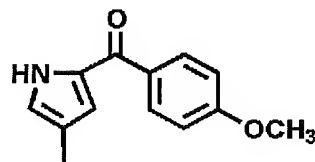
32

実施例3-2の化合物 (1.50 g, 7.45 mmol) をニトロメタン (8.0 g) と塩化エチレン (8.0 g) に溶解し、10度に冷却して、塩化アルミニウム (3.99 g, 29.8 mmol) を加えた。混合物にジクロロメチルメチルエーテル (1.88 g, 16.4 mmol) の塩化エチレン (3.0 g) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。混合物に塩酸水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム、活性炭で処理し、濾過し、濃縮した。残渣をトルエンでリパルプ洗浄し、表題化合物を得た (1.2g, 70 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.20 (brs, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 7.98 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 7.72 (dd, 1 H, $J = 3.3$ and 1.4 Hz), 7.33 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 1.4 Hz), 7.01 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 3.91 (s, 3 H).

【0072】実施例3-4

(4-メチル-1H-ピロール-2-イル) (4-メトキシフェニル) ケトン
【化49】

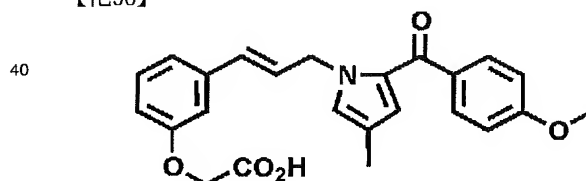


実施例3-3の化合物 (230 mg, 1.00 mmol) を10 % パラジウム-炭素 (230mg) とテトラヒドロフラン (3.0 mL) 中で水素雰囲気下、8時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た (130 mg, 60 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.38 (brs, 1 H), 7.92 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 6.97 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 6.89 - 6.90 (m, 1 H), 6.70 (dd, 1 H, $J = 1.2$, 2.0 Hz), 3.88 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

【0073】実施例3-5

(3-{(1E)-3-[2-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ) 酢酸の合成
【化50】



カリウムt-ブトキシド (50 mg, 0.44 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に、実施例3-4の化合物 (80 mg, 0.37 mmol) のTHF (1 mL) 溶液を加え、室温にて5分攪拌した。反応液に参考例3の化合物 (125 mg, 0.38 mmol) のTHF (1 mL) 溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出

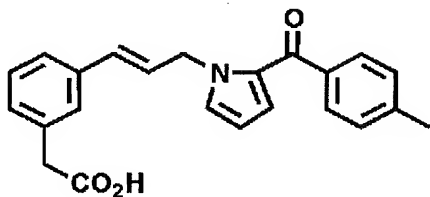
した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られたカップリング体混合物 (0.19 g) をメタノール (1 ml)、テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、この溶液に 1N 水酸化ナトリウム水 (1 ml) を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層を希塩酸水にて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し表題化合物を得た (137 mg, 91%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.23 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.04 (brd, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.95 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.91–6.95 (m, 1 H), 6.82 (brs, 1 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.0 and 2.5 Hz), 6.57 (brs, 1 H), 6.38–6.48 (m, 2 H), 5.11–5.13 (m, 2 H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 3 H), 2.09 (3 H, s)。

【0074】実施例 4

(3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル]フェニル) 酢酸の合成

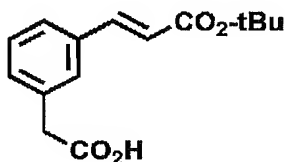
【化51】



【0075】実施例 4-1

(3-[(1E)-3-t-ブトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル) 酢酸の合成

【化52】



m-プロモフェニル酢酸 (4.0 g, 18.6 mmol)、アクリル酸 t-ブチル (4.85 g, 37.8 mmol)、トリエチルアミン (3.8 g, 37.6 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (310 mg, 1.02 mmol)、酢酸パラジウム (130 mg, 0.58 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 混合液を 50 度にて 4 時間、90 度にて 10 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルにて洗浄した。水層を酸性 (pH 3 付近) とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物混合物を得た (5.50 g)。

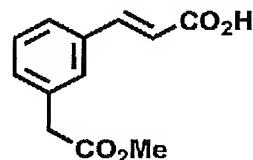
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 7.41–7.45 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H, J = 7.9 Hz)

z), 7.28–7.32 (m, 1 H), 6.37 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 3.67 (s, 2 H), 1.53 (s, 9 H)。

【0076】実施例 4-2

(2E)-3-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル]-2-プロペン酸の合成

【化53】



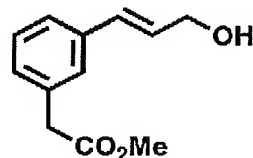
実施例 4-1 の混合物 (5.50 g) のアセトン (60 mL) 溶液に、炭酸カリウム (4.80 g, 34.7 mmol)、ジメチル硫酸 (3.00 g, 23.8 mmol) を加え、反応液を室温にて 1 時間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、メチルエステル体を得た。得られたメチルエステル体をジクロロメタン (30 mL) 溶液とし、この溶液にトリフルオロ酢酸 (30 mL) を加え室温にて 1 時間半攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルにて洗浄した。水層を酸性 (pH 3 付近) とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た (3.90 g, 3 行程収率 95%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 7.45–7.49 (m, 2 H), 7.38 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.32–7.36 (m, 1 H), 6.46 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 3.72 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H)。

【0077】実施例 4-3

(3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]フェニル) 酢酸メチルの合成

【化54】



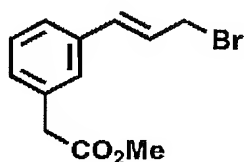
実施例 4-2 の化合物 (3.90 g, 17.7 mmol) とトリエチルアミン (2.35 g, 23.2 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、窒素気流下、0 度で、クロロギ酸エチル (2.50 g, 23.0 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.700 g, 6.92 mmol)、クロロギ酸エチル (0.750 g, 6.91 mmol) を追加し、さらに 0 度にて 20 分間攪拌した。反応液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.65 g, 96.5 mmol) の水 (30 mL) 溶液を滴下し、0 度にて 20 分間攪拌した。1N 塩酸水を加え酸性 (pH 2–3) とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、乾燥後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1）にて分離精製し、表題化合物を得た。（3.00 g, 82%）
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 – 7.32 (m, 3 H), 7.15 – 7.18 (m, 1 H), 6.61 (dt, 1 H, J = 15.9 and 1.4 Hz), 6.38 (dt, 1 H, J = 15.9 and 5.8 Hz), 4.33 (dt, 2 H, J = 5.8 and 1.4 Hz), 3.70 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 1.43 (t, 1 H, J = 5.8 Hz).

【0078】 実施例 4 – 4

{3 – [(1 E) – 3 – ブロム – 1 – プロペニル] フェニル} 酢酸メチルの合成

【化55】



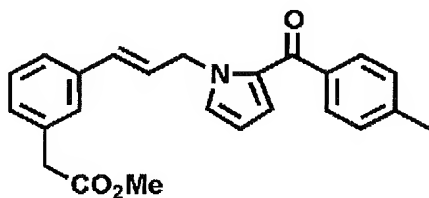
実施例 4 – 3 の化合物から、参考例 2 – 4 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 – 7.32 (m, 3 H), 7.17 – 7.22 (m, 1 H), 6.63 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 6.40 (dt, 1 H, J = 15.6 and 7.8 Hz), 4.16 (dd, 2 H, J = 7.8 and 0.7 Hz), 3.70 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H).

【0079】 実施例 4 – 5

{3 – [(1 E) – 3 – [2 – (4 – メチルベンゾイル) – 1 H – ピロール – 1 – イル] – 1 – プロペニル] フェニル} 酢酸メチルの合成

【化56】



実施例 4 – 4 の化合物と参考例 1 の化合物から、参考例 2 – 5 と同様にして表題化合物を合成した。

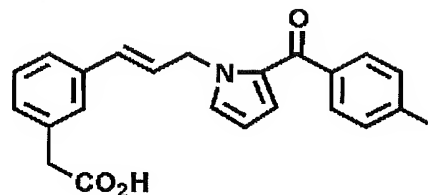
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.23 – 7.29 (m, 3 H), 7.13 – 7.17 (m, 1 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.6 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.6 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.44 (dt, 1 H, J = 15.8 and 4.9 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 4.9 Hz), 3.68 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H).

【0080】 実施例 4 – 6

{3 – [(1 E) – 3 – [2 – (4 – メチルベンゾイル) – 1 H – ピロール – 1 – イル] – 1 – プロペニル]

フェニル} 酢酸の合成

【化57】



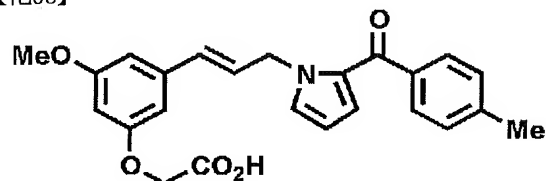
実施例 4 – 5 の化合物から、実施例 1 – 2 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 – 7.31 (m, 3 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.14 – 7.18 (m, 1 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.49 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 6.44 (dt, 1 H, J = 15.6 and 4.8 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.63 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H).

【0081】 実施例 5

3 – メトキシ – 5 – [(1 E) – 3 – [2 – (4 – メチルベンゾイル) – 1 H – ピロール – 1 – イル] – 1 – プロペニル] フェノキシ 酢酸の合成

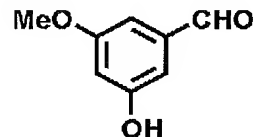
【化58】



【0082】 実施例 5 – 1

3 – ヒドロキシ – 5 – メトキシベンズアルデヒドの合成

【化59】



0度下、60 % 水素化ナトリウム (2.77 g, 69.3 mmol) の N, N – ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、エタンチオール (7 mL) をゆっくりと加えた。0度で30分間、攪拌した後、1時間加熱還流した。いったん室温に戻した後、3, 5 – ジメトキシベンズアルデヒド (3.84 g, 23.1 mmol) の N, N – ジメチルホルムアミド (90 mL) 溶液を加えて、1時間加熱還流した。室温に戻した後、飽和食塩水 (700 mL)、26%ホルマリン水溶液 (70 mL)、酢酸 (130 mL) を順次加えて、攪拌した。その混合物は、酢酸エチルで抽出して、有機層は、水洗、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精

37

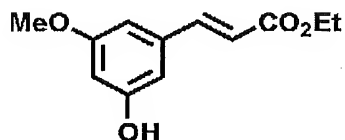
製して、表題化合物を得た。(2.68 g, 17.6%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.88 (s, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.68 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 3.84 (s, 3 H).

【0083】実施例 5-2

(2E)-3-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-2-プロペン酸エチルの合成

【化60】



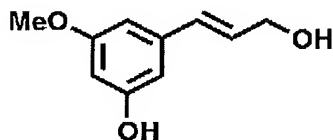
実施例 5-1 の化合物 (2.19 g, 14.4 mmol) の DMF (30 mL)、THF (30 mL) 溶液に、ジエチルホスホ酢酸エチル (3.55 g, 15.8 mmol)、水素化ナトリウム (1.27 g, 12.5 mmol) を加えて、60度で2時間攪拌した。水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3:1) で抽出した。水洗、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物を得た。(2.98 g, 93.1 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 6.65 – 6.61 (m, 2 H), 6.45 (t, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 6.38 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 4.27 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (s, 3 H), 1.34 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz).

【0084】実施例 5-3

3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-5-メトキシフェノールの合成

【化61】



実施例 5-2 の化合物 (2.85 g, 10.7 mmol) の THF (120 mL) 溶液を-78度に冷却し、ここに、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mヘキサン溶液、42.8 mL, 42.8 mmol) を滴下した。-78度で2時間攪拌して、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。濾別して、濾液を酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1→1:3) により分離精製することで、表題化合物を得た。(1.35 g, 70.0 %)

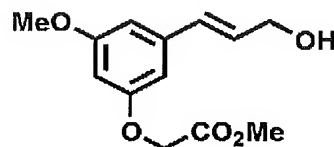
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.54 – 6.47 (m, 3 H), 6.36 – 6.31 (m, 2 H), 4.92 (s, 1 H), 4.32 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz), 3.79 (s, 3 H).

【0085】実施例 5-4

{3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-5-メトキシフェノキシ} 酢酸メチルの合成

38

【化62】



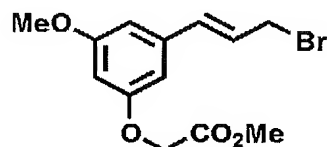
実施例 5-3 の化合物とプロモ酢酸メチルから、実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.59 – 6.52 (m, 3 H), 6.39 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 2.3 Hz), 6.33 (dt, 1 H, $J = 15.9$ and 5.6 Hz), 4.62 (s, 2 H), 4.32 (brs, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 1.49 (brt, 1 H).

【0086】実施例 5-5

{3-[(1E)-3-ブロム-1-プロペニル]-5-メトキシフェノキシ} 酢酸メチルの合成

【化63】



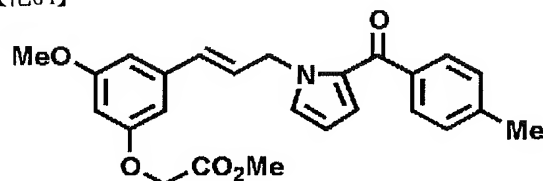
実施例 5-4 の化合物 (150 mg, 0.594 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、四臭化炭素 (207 mg, 0.623 mmol)、トリフェニルホスフィン (163 mg, 0.623 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液に、エーテルを加えて、沈殿を出し、濾別した。濾液は濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製して、表題化合物を得た。(141 mg, 75.3%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.58 – 6.52 (m, 3 H), 6.41 (dd, 1 H, $J = 2.2$ and 2.2 Hz), 6.36 (dt, 1 H, $J = 7.8$ and 15.9 Hz), 4.63 (s, 2 H), 4.14 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H).

【0087】実施例 5-6

{3-メトキシ-5-{ (1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ} 酢酸メチルの合成

【化64】



実施例 5-5 の化合物 (130 mg, 0.412 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液を0度で攪拌して、参考例 1 の化合物 (80.1 mg, 0.433 mmol)、t-ブトキシカルウム (50.9 mg, 0.454 mmol) を加え、3時間40度で攪拌した。反応液に、酢酸エチルを加えて、濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

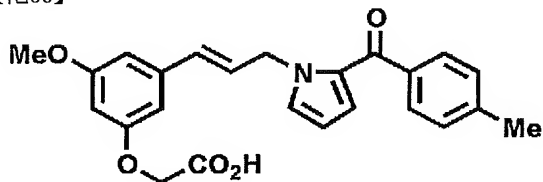
で精製することにより、表題の化合物を得た (53.4 mg, 30.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.04 (dd, 1 H, $J = 1.6$ and 2.6 Hz), 6.77 (dd, 1 H, $J = 1.6$ and 4.0 Hz), 6.55 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 6.49 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 6.41–6.37 (m, 3 H), 6.21 (dd, 1 H, $J = 2.6$ and 4.0 Hz), 5.19 (dd, 2 H, $J = 1.2$, 2.7 Hz), 4.60 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)。

【0088】実施例 5-7

(3-メトキシ-5-((1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル]フェノキシ)酢酸の合成

【化65】



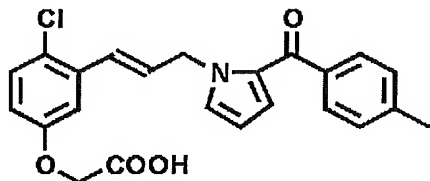
実施例 5-6 の化合物から、表題の化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.04 (dd, 1 H, $J = 1.6$ and 2.5 Hz), 6.77 (dd, 1 H, $J = 1.6$ and 4.0 Hz), 6.56 (dd, 1 H, $J = 1.7$ and 1.7 Hz), 6.50 (dd, 1 H, $J = 1.7$ and 1.7 Hz), 6.43–6.34 (m, 3 H), 6.21 (dd, 1 H, $J = 2.5$ and 4.0 Hz), 5.18 (dd, 2 H, $J = 1.2$ and 2.7 Hz), 4.62 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)。

【0089】実施例 6

(4-クロロ-3-((1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル]フェノキシ)酢酸の合成

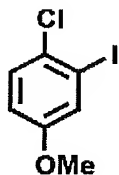
【化66】



【0090】実施例 6-1

1-クロロ-2-ヨード-4-メトキシベンゼンの合成

【化67】

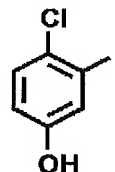


上記化合物は、1-クロロ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼンを出発原料に、Sandmeyer反応を行なうことで合成することができる。

【0091】実施例 6-2

4-クロロ-3-ヨードフェノールの合成

【化68】



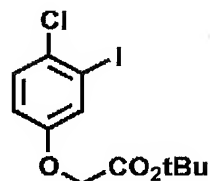
1-クロロ-2-ヨード-4-メトキシベンゼン (2.68 g, 10.0 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、0.91M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (13.0 ml, 12.0 mmol) を滴下し、氷冷下1時間、室温で1日間反応させた。反応液は飽和重曹水でクエンチし、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒留去後、4-クロロ-3-ヨードフェノール (2.61 g, quantitative) を薄茶色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.35 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 7.27 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 6.78 (dd, 1 H, $J = 8.7$ and 2.9 Hz), 5.30 (br, 1 H)。

【0092】実施例 6-3

(4-クロロ-3-ヨードフェノキシ)酢酸 t-ブチルの合成

【化69】



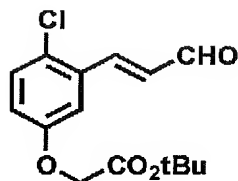
4-クロロ-3-ヨードフェノール (509 mg, 2.00 mmol) をジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (415 mg, 3.00 mmol)、プロモ酢酸 t-ブチル (0.440 ml, 3.00 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し、有機層は10%クエン酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒留去後、ヘキサン：酢酸エチル (10:1) にてカラム精製し、(4-クロロ-3-ヨードフェノキシ)酢酸 t-ブチル (448 mg, 61%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 7.32 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (dd, 1 H, $J = 8.8$ and 2.9 Hz), 4.47 (s, 2 H), 1.49 (s, 9H)。

【0093】実施例 6-4

{4-クロロ-3-[(1E)-3-オキソ-1-プロペニル]フェノキシ}酢酸 t-ブチルの合成

【化70】



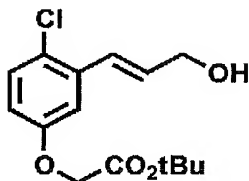
窒素気流下、(4-クロロ-3-ヨードフェノキシ) 酢酸 *t*-ブチル (448 mg, 1.22 mmol) をジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶かし、アクロレイン (0.170 ml, 2.50 mmol)、炭酸水素ナトリウム (210 mg, 2.50 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (342 mg, 1.50 mmol)、酢酸パラジウム (5.00 mg, 20.0 μ mol) を加え、60°C で 2 時間反応させた。反応液を冷却し、チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層はチオ硫酸ナトリウム、10% クエン酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、{4-クロロ-3-[(1E)-3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸 *t*-ブチル (399 mg, quant.) を黄色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.77 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.88 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 6.93 (dd, 1 H, J = 8.8 and 3.0 Hz), 6.64 (dd, 1 H, J = 15.9 and 7.7 Hz), 4.54 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H)

【0094】実施例 6-5

{4-クロロ-3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸 *t*-ブチルの合成

【化71】



{4-クロロ-3-[(1E)-3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸 *t*-ブチル (399 mg, 1.22 mmol) をテトラヒドロフラン (3.0 ml)、メタノール (1.5 ml) に溶かし、氷冷下攪拌した。ここに水素化ホウ素ナトリウム (27.0 mg, 0.700 mmol) 水溶液 (200 μ l) を少しずつ滴下し、氷冷下で 1 時間反応させた。反応液を 10% クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、{4-クロロ-3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸 *t*-ブチル (384 mg, quant.) を無色オイルとして得た。

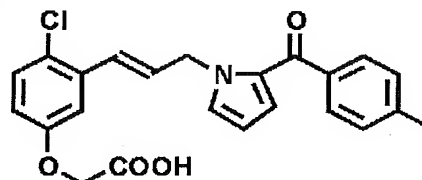
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.25 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.06 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 6.95 (dt, 1 H, J = 15.9 and 1.6 Hz), 6.74 (dd, 1 H, J = 8.8 and 3.0 H

z), 6.30 (dt, 1 H, J = 15.9 and 5.5 Hz), 4.51 (s, 2 H), 4.36 (d, 2 H, J = 5.5 Hz), 1.59 (br, 1 H), 1.49 (s, 9 H)

【0095】実施例 6-6

{4-クロロ-3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸の合成

【化72】



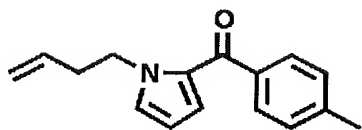
{4-クロロ-3-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸 *t*-ブチル (384 mg, 1.22 mmol) をテトラヒドロフラン (5.0 ml) に溶かし、氷冷下、トリエチルアミン (0.270 ml, 1.94 mmol)、メタンスルホンクロリド (0.110 ml, 1.42 mmol) を順次加え、氷冷下 1 時間反応させた。反応液は冷 10% クエン酸でクエンチし、酢酸エチル抽出した。有機層は、冷 10% クエン酸、冷飽和重曹水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフラン (2.0 ml) に溶かし、臭化リチウム (261 mg, 3.00 mmol) を加え、3 時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣はテトラヒドロフラン (2.0 ml) に溶解し、氷冷下参考例 1 の化合物 (185 mg, 1.00 mmol)、*t*-ブトキシカリウム (112 mg, 1.00 mmol)、テトラヒドロフラン (2.0 ml) で調整した溶液中に滴下した。氷冷下で 5 時間反応させた後、メタノール (2.0 ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を追加し、室温で 2 時間反応させた。反応液は、ヘキサン、エーテルで洗浄後、硫酸水素カリウムで酸性とし、クロロホルム抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、クロロホルム:メタノール (10:1) にてカラム精製し、{4-クロロ-3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル] フェノキシ} 酢酸 (177 mg, 29%) を薄茶色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.66 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.23 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.76 (dd, 1 H, J = 8.8 and 2.6 Hz), 6.71 (brd, 1 H, J = 3.4 Hz), 6.44 - 6.58 (m, 2 H), 6.23 - 6.25 (m, 1 H), 5.23 (d, 2 H, J = 4.3 Hz), 4.43 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H)

【0096】参考例 4

{1-(3-ブテニル)-1H-ピロール-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノンの合成

【化73】



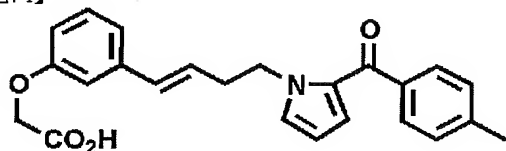
【0097】参考例 1 の化合物 (0.95 g, 5.13 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (240 mg, 6.00 mmol) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に4-ブロモ-1-ブテン (1.0 g, 7.41 mmol) を加え、50度にて8時間攪拌した。反応液に、4-
10 ブロモ-1-ブテン (0.2 g, 1.48 mmol)、60%水素化ナトリウム (100 mg, 2.50 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を追加し、さらに80度にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (0.98 g, 80%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 6.95 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.72 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.14 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.79 (ddt, 1 H, J = 17.1, 10.2, 6.9 Hz), 5.00 - 5.09 (m, 2 H), 4.46 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.57 (brq, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.43 (s, 3 H)。

【0098】実施例 7

(3- {(1 E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェノキシ) 酢酸の合成

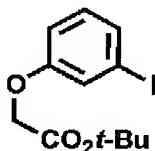
【化74】



【0099】実施例 7-1

(3-ヨードフェノキシ) 酢酸 t-ブチルの合成

【化75】



m-ヨードフェノール (1.22 g, 5.55 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.40 g, 10.1 mmol)、ブromo酢酸 t-ブチル (1.22 g, 6.25 mmol) を加え、50度にて3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水を加え、酢酸エチルにて抽

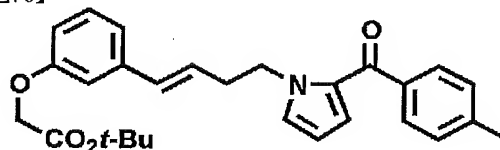
出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて分離精製し、表題化合物を得た (1.85 g, 100%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (ddd, 1 H, J = 7.8, 1.5, 0.9 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.5 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 8.3, 7.8 Hz), 6.87 (ddd, 1 H, J = 8.3, 2.5, 0.9 Hz), 4.49 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0100】実施例 7-2

(3- {(1 E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェノキシ) 酢酸 t-ブチルの合成

【化76】



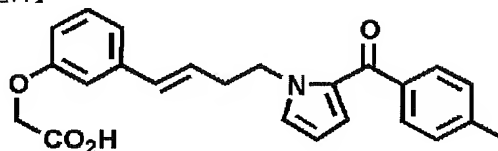
20 実施例 7-1 の化合物と参考例 4 の化合物から、参考例 2-2 と同様の条件で表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.18 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.96 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.91 (brd, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.82 (brt, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.72 - 6.76 (m, 1 H), 6.72 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.32 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.15 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.2 Hz), 6.14 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.51 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.47 (s, 2 H), 2.68 - 2.73 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0101】実施例 7-3

(3- {(1 E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェノキシ) 酢酸の合成

【化77】



実施例 7-2 の化合物から、実施例 1-2 と同様にして表題化合物を合成した。

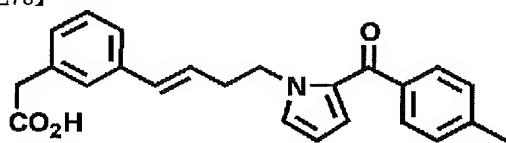
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.6 Hz), 6.95 (brd, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.84 (brt, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.72 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.6 Hz), 6.33 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.17 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.1 Hz), 6.15 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.62 (s, 2 H), 4.55 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.68

— 2.74 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H).

【0102】実施例 8

(3- {(1 E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェニル) 酢酸の合成

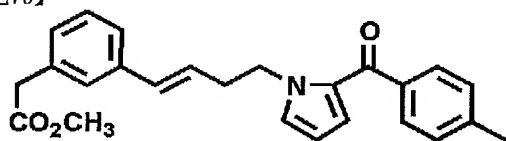
【化78】



【0103】実施例 8-1

(3- {(1 E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェニル) 酢酸メチルの合成

【化79】



3-ブロモフェニル酢酸と参考例 4 の化合物とから、実施例 4-1 と同様の方法で、(3- {(1 E)-4-[2-(4-メトキシベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェニル) 酢酸の粗生成物を得、メタノールと塩化チオニルを用いてメチルエステル化し、表題の化合物を得た。

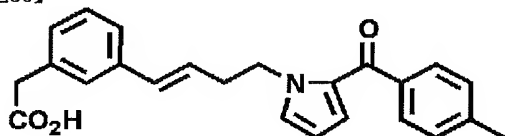
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.18 — 7.25 (m, 3 H), 7.12 (brd, 1 H, J = 7.1 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.73 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.37 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.18 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.2 Hz), 6.15 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.53 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 2.71 (brq, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.42 (s, 3 H).

【0104】実施例 8-2

(3- {(1 E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-ブテニル} フェニル) 酢酸の合成

実施例 8-1 の化合物から、実施例 1-2 と同様にして表題化合物を合成した。

【化80】



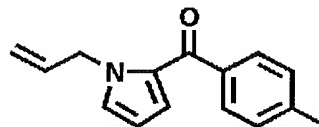
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.19 — 7.25 (m, 3 H), 7.13 (brd, 1 H, J = 7.0 Hz), 6.96 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.73 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.37 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.18 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.2 Hz), 6.15 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.53 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 2.71 (brq, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.42 (s, 3 H).

2.5, 1.7 Hz), 6.72 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.36 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.18 (dt, 1 H, J = 15.9, 7.1 Hz), 6.14 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.53 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.61 (s, 2 H), 2.71 (brq, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.42 (s, 3 H).

【0105】参考例 5

(1-アリル-1 H-ピロール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノンの合成

【化81】



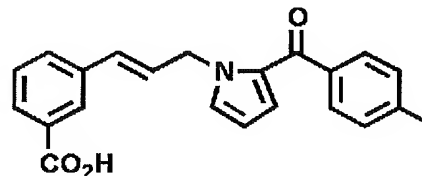
t-ブトキシカリウム (1.05 g, 9.36 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、参考例 1 の化合物 (1.65 g, 8.91 mmol) を加えた。室温で30分間攪拌し、臭化アリル (1.62 g, 13.4 mmol) を加えた。2時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を合成した (1.61 g, 80 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 6.98 (dd, 1 H, J = 1.6 and 2.5 Hz), 6.74 (dd, 1 H, J = 1.6 and 4.0 Hz), 6.19 (dd, 1 H, J = 2.5 and 4.0 Hz), 6.07 (ddt, 1 H, J = 10.3, 16.7 and 5.6 Hz), 5.16 (dq, 1 H, J = 10.3 and 1.3 Hz), 5.07 (dq, 1 H, J = 16.7 and 1.3 Hz), 5.05 (dt, 2 H, J = 5.6 and 1.3 Hz), 2.42 (br s, 3 H).

【0106】実施例 9

3- {(1 E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル} 安息香酸の合成

【化82】

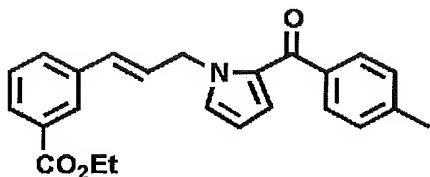


【0107】実施例 9-1

3- {(1 E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1 H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル} 安息香酸エチルの合成

【化83】

47



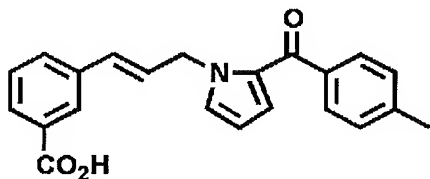
3-ヨード安息香酸エチルと参考例5の化合物とから、参考例2-2と同様の条件で表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.02 (t, 1 H, J = 1.4 Hz), 7.90 (dt, 1 H, J = 7.8 and 1.4 Hz), 7.74 (brd, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.54 (dt, 1 H, J = 7.8 and 1.4 Hz), 7.36 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.25 (brd, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J = 2.6 and 1.6 Hz), 6.78 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.6 Hz), 6.46-6.57 (m, 2 H), 6.23 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.6 Hz), 5.21-5.25 (m, 2H), 4.37 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.43 (brs, 3 H), 1.39 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

【0108】実施例9-2

3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}安息香酸の合成

【化84】



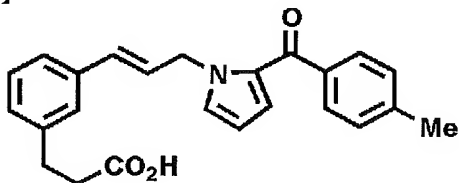
実施例9-1の化合物から、表題の化合物を合成した(収率 100 %)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.03 (t, 1 H, J = 1.4 Hz), 7.91 (dt, 1 H, J = 7.8 and 1.4 Hz), 7.72 (brd, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.63 (dt, 1 H, J = 7.8 and 1.4 Hz), 7.43 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.35 (brd, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.30 (dd, 1 H, J = 2.6 and 1.6 Hz), 6.82 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.6 Hz), 6.58 (dt, 1 H, J = 15.6 and 7.7 Hz), 6.53 (brd, 1 H, J = 15.6 Hz), 6.30 (dd, 1H, J = 4.0 and 2.6 Hz), 5.26 (brd, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.46 (brs, 3 H).

【0109】実施例10

3-(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェニル)プロピオン酸の合成

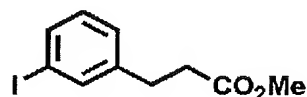
【化85】



48

【0110】実施例10-1

3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸メチルの合成
【化86】



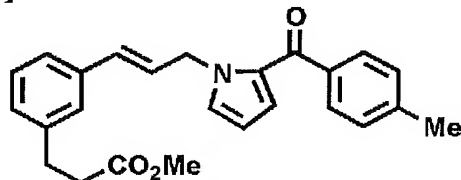
m-ニトロ桂皮酸(10.5 g, 54.4 mmol)を10 % パラジウム-炭素(6.0 g)存在下、メタノール(200 ml)中で水素雰囲気下、2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し3-(3-アミノフェニル)プロピオン酸混合物を得た(9.8 g)。亜硝酸ナトリウム(4.0 g, 58.0 mmol)を氷冷下、濃硫酸(30 ml)に少量ずつ加えて溶解し、この溶液に、氷冷下、上記混合物(9.8 g)の酢酸(30 ml)、濃塩酸(10 ml)懸濁液を加え、反応液を0度にて1時間半攪拌した。この反応液をヨウ化カリウム(12.0 g, 72.3 mmol)の水(100 ml)溶液中に滴下し、40度にて1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、トルエン：酢酸エチル(2：1)にて抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸混合物を得た(12.0 g)。上記混合物(12.0 g)をメタノール(200 ml)に溶解し、この溶液に塩化チオニル(11.0 g, 92.5 mmol)を加え、反応液を40度にて30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、トルエン：酢酸エチル(1：1)にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 5：1 → 4：1)で精製し、表題化合物を得た(9.66 g, 3行程 61 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.18 (brd, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.02 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 3.68 (s, 3 H), 2.89 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 2.61 (t, 2 H, J = 7.8 Hz).

【0111】実施例10-2

3-(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェニル)プロピオン酸メチルの合成

【化87】



実施例10-1の化合物と参考例5の化合物とから、参考例2-2と同様の条件で表題化合物を合成した。

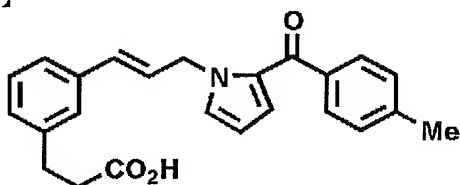
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.18-7.22 (m, 3

H), 7.05 – 7.08 (m, 1 H), 7.05 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.42 (dt, 1 H, J = 15.8 and 5.0 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.66 (s, 3 H), 2.92 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 2.61 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 2.43 (s, 3 H).

【0112】実施例10-3

3-(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェニル)プロピオン酸の合成

【化88】



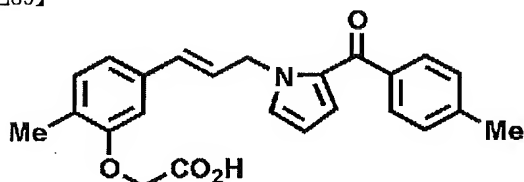
実施例10-2の化合物から、実施例1-2と同様にして表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.20 – 7.23 (m, 3 H), 7.06 – 7.10 (m, 1 H), 7.05 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.43 (dt, 1 H, J = 15.8 and 5.0 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 5.0 Hz), 2.93 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 2.66 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 2.42 (s, 3 H).

【0113】実施例11

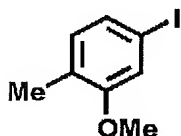
(2-メチル-5-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

【化89】



【0114】実施例11-1

4-ヨード-2-メトキシ-1-メチルベンゼンの合成
【化90】



濃硫酸 (27.3 g) に氷冷攪拌下で亜硝酸ナトリウム (1.52 g, 22.0 mmol) を加えた後、3-メトキシ-4-メチルアニリン (2.74 g, 20.0 mmol) の酢酸 (40 mL) 溶液

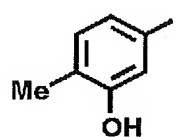
を氷冷攪拌下で滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌下した。反応液に氷冷下で、ヨウ化カリウム (4.98 g) の水 (40 mL) 溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を室温で8時間攪拌下した。反応液を水で希釈した後、トルエンで抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム = 5/1) で精製し、表題化合物を得た (2.13 g, 43%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.19 (dd, 1 H, J = 1.6 and 7.8 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.85 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.15 (s, 3H).

【0115】実施例11-2

5-ヨード-2-メチルフェノールの合成

【化91】



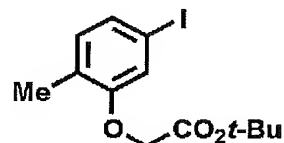
実施例11-1の化合物 (2.6 g, 10.5 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (0.91 M, 15 mL, 13.7 mmol) を滴下し、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水中に注いで反応を停止し、5%硫酸水素カリウム水で弱酸性として酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4：1) で精製し、表題化合物を得た (2.55 g, 103%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 (dd, 1 H, J = 1.6 and 7.8 Hz), 7.12 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 4.78 (s, 1 H), 2.19 (s, 3H).

【0116】実施例11-3

(5-ヨード-2-メチルフェノキシ)酢酸 t-ブチルの合成

【化92】



実施例11-2の化合物から実施例7-1と同様にして表題化合物を合成した。

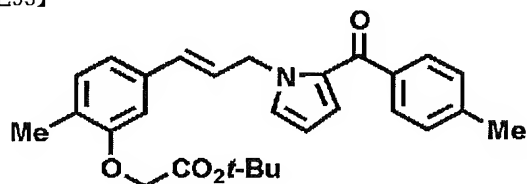
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (dd, 1 H, J = 7.7 and 1.5 Hz), 6.96 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 6.87 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.23 (s, 3H), 1.49 (s, 9 H).

【0117】実施例11-4

51

(2-メチル-5-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸t-ブチルの合成

【化93】



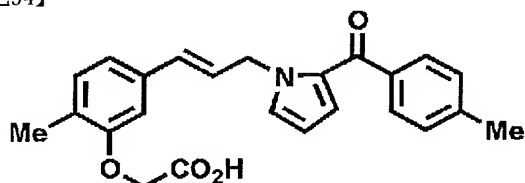
実施例11-3の化合物と参考例5の化合物から、参考例2-2と同様の条件で表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.06 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 6.88 (dd, 1 H, J = 7.7 and 1.3 Hz), 6.76 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.69 (d, 1 H, J = 1.3 Hz), 6.45 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.34 (dt, 1 H, J = 15.8 and 6.0 Hz), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.18 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H).

【0118】実施例11-5

(2-メチル-5-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

【化94】



実施例11-4の化合物から、実施例1-2と同様にして表題化合物を合成した。

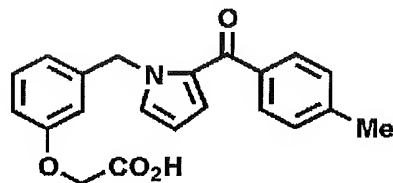
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.08 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J = 2.5 and 1.7 Hz), 6.93 (dd, 1 H, J = 7.7 and 1.3 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 and 1.7 Hz), 6.74 (d, 1 H, J = 1.3 Hz), 6.45 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.37 (dt, 1 H, J = 15.8 and 5.6 Hz), 6.21 (dd, 1 H, J = 4.0 and 2.5 Hz), 5.17 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 4.66 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

実施例12

(3-{{2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル}メチル}フェノキシ)酢酸の合成

【化95】

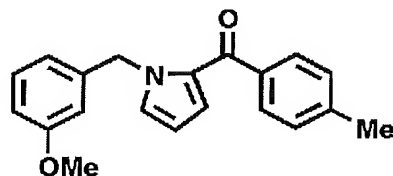
52



【0119】実施例12-1

[1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル](4-メチルフェニル)メタノンの合成

【化96】



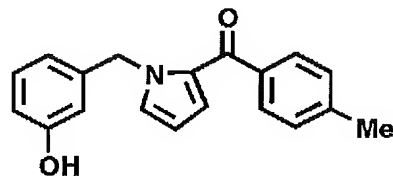
カリウムt-ブトキシド (0.67 g, 5.97 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、参考例1の化合物 (0.69 g, 3.73 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を加え、室温にて5分攪拌した。氷冷下、反応液にm-メトキシベンジルクロライド (0.59 g, 3.77 mmol) を加え、室温にて6時間、50度にて8時間攪拌した。反応液にカリウムt-ブトキシド (0.2 g, 1.78 mmol)、m-メトキシベンジルクロライド (0.17 g, 1.09 mmol) を追加し、6時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1 → 4：1) にて分離精製し、表題化合物を得た (1.07 g, 92%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.70 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.74 ~ 6.80 (m, 2 H), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.69 ~ 6.71 (m, 1 H), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.64 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.41 (s, 3H)。

【0120】実施例12-2

[1-(3-ヒドロキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル](4-メチルフェニル)メタノンの合成

【化97】



実施例12-1の化合物から、実施例11-2と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.69 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.17 (t, 1 H, J = 7.9 Hz)

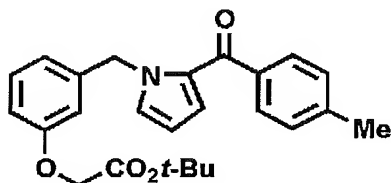
53

z), 7.00 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.75 (brd, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 7.9, 2.3 Hz), 6.62 ~ 6.65 (br, 1 H), 6.21 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.60 (s, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H).

【0121】実施例 12-3

(3- { [2- (4-メチルベンゾイル) -1H-ピロロール-1-イル] メチル} フェノキシ) 酢酸 t-ブチルの合成

【化98】



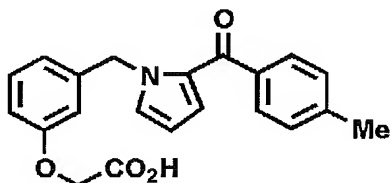
実施例 12-2 の化合物から、実施例 7-1 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.81 (br d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.76 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.74 ~ 6.78 (m, 1 H), 6.69 ~ 6.72 (br, 1 H), 6.20 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.62 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H).

【0122】実施例 12-4

(3- { [2- (4-メチルベンゾイル) -1H-ピロロール-1-イル] メチル} フェノキシ) 酢酸の合成

【化99】



実施例 12-3 の化合物から、実施例 1-2 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.24 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.83 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.78 ~ 6.81 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.73 ~ 6.75 (br, 1 H), 6.22 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 5.62 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H).

【0123】実施例 13

(3- { (1E)-3- [2- (3-クロロベンゾイル) -1H-ピロロール-1-イル] -1-プロペニル} フェノキシ) 酢酸の合成

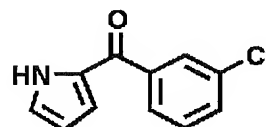
【化100】

10

【0124】実施例 13-1

(3-クロロフェニル) (1H-ピロロール-2-イル) メタノールの合成

【化101】



1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロロールと 3-クロロベンゾイルクロライドより、参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

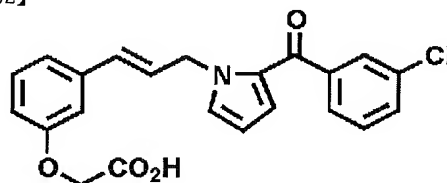
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.59 (brs, 1 H), 7.87 (d, 1 H, J = 1.1, 1.4 Hz), 7.77 (ddd, 1 H, J = 1.3, 1.4, 7.7 Hz), 7.54 (ddd, 1 H, J = 1.1, 1.3, 8.1 Hz), 7.43 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.90-6.88 (m, 1 H), 6.38-6.35 (m, 1 H).

【0125】実施例 13-2

(3- { (1E)-3- [2- (3-クロロベンゾイル) -1H-ピロロール-1-イル] -1-プロペニル} フェノキシ) 酢酸の合成

【化102】

30



実施例 13-1 の化合物と参考例 3 の化合物より、実施例 3-5 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.23 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.09-7.08 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.93-6.92 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.78-6.75 (m, 1 H), 6.48-6.36 (m, 2 H), 6.24-6.22 (m, 1 H), 5.19 (d, 2 H, J = 4.7 Hz), 4.66 (s, 2H).

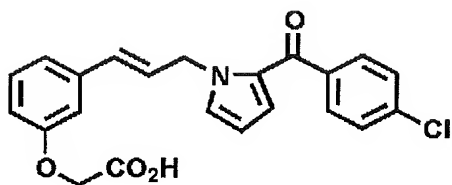
【0126】実施例 14

(3- { (1E)-3- [2- (4-クロロベンゾイル) -1H-ピロロール-1-イル] -1-プロペニル} フェノキシ) 酢酸の合成

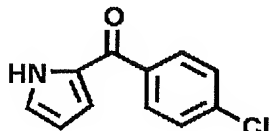
【化103】

50

55



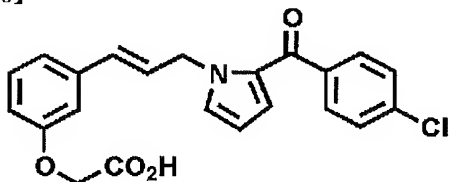
【0127】実施例 1 4-1
(4-クロロフェニル) (1H-ピロール-2-イル)
メタノンの合成
【化104】



1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロールと4-クロロベンゾイルクロライドより、参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.59 (brs, 1 H), 7.85 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.17-7.15 (m, 1 H), 6.87-6.86 (m, 1 H), 6.37-6.35 (m, 1 H).

【0128】実施例 1 4-2
(3-((1E)-3-[2-(4-クロロベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル)フェノキシ) 酢酸の合成
【化105】

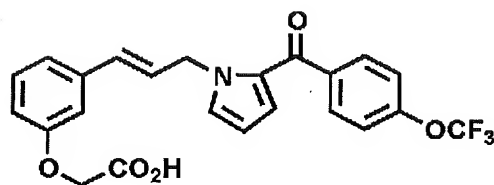


実施例 1 4-1 の化合物と参考例 3 の化合物より、実施例 3-5 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.42 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.22 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.08-7.07 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.92 (s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.76-6.74 (m, 1 H), 6.48-6.37 (m, 2 H), 6.23-6.22 (m, 1 H), 5.19 (d, 2 H, J = 4.6 Hz), 4.65 (s, 2 H).

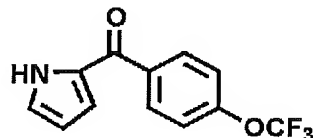
【0129】実施例 1 5
(3-((1E)-3-[2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル)フェノキシ) 酢酸の合成
【化106】

56



【0130】実施例 1 5-1
1H-ピロール-2-イル [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] メタノンの合成
【化107】

10

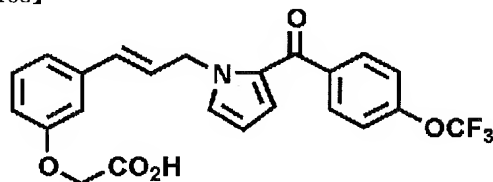


1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロールと4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロライドより、参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.75 (brs, 1 H), 7.95 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.89-6.87 (m, 1 H), 6.37-6.36 (m, 1 H).

【0131】実施例 1 5-2
(3-((1E)-3-[2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル)フェノキシ) 酢酸の合成
【化108】

30

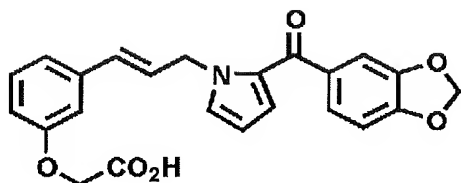


実施例 1 5-1 の化合物と参考例 3 の化合物より、実施例 3-5 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.28 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.0 Hz), 7.09-7.08 (m, 1 H), 7.01 (dd, 1 H, J = 2.0, 7.8 Hz), 6.92 (dd, 1 H, J = 2.0, 2.0 Hz), 6.78 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.78-6.76 (m, 1 H), 6.48-6.38 (m, 2 H), 6.24-6.22 (m, 1 H), 5.19 (d, 2 H, J = 4.6 Hz), 4.65 (s, 2 H).

【0132】実施例 1 6
(3-((1E)-3-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル)フェノキシ) 酢酸の合成
【化109】

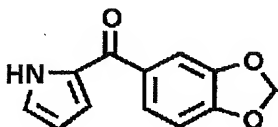
57



【0133】実施例 16-1

1,3-ベンゾジオキソール-5-イル (1H-ピロール-2-イル) メタノンの合成

【化110】



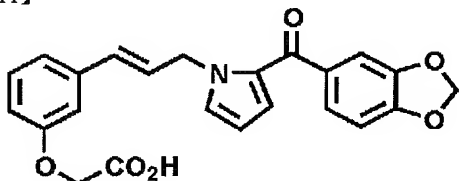
1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロールと 3,4-(メチレンジオキシ)ベンゾイルクロライドより、参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.50 (brs, 1 H), 7.55 (dd, 1 H, $J = 8.1$ and 1.7 Hz), 7.48 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.12 (dt, 1 H, $J = 1.3$ and 2.7 Hz), 6.89 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 6.88 (ddd, 1 H, $J = 3.8, 2.4$ and 1.3 Hz), 6.34 (dt, 1 H, $J = 3.8$ and 2.7 Hz), 6.06 (s, 2 H).

【0134】実施例 16-2

(3-{(1E)-3-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

【化111】



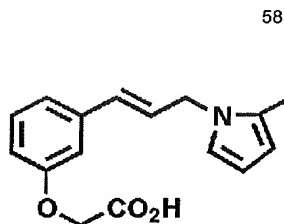
実施例 16-1 の化合物と参考例 3 の化合物より、実施例 3-5 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43 (dd, 1 H, $J = 1.6, 8.1$ Hz), 7.33 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 7.19 (dd, 1 H, $J = 7.7, 8.2$ Hz), 7.03-7.02 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 6.90 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 6.78-6.76 (m, 2 H), 6.45-6.36 (m, 2 H), 6.21-6.19 (m, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 5.14 (d, 2 H, $J = 4.2$ Hz), 4.62 (s, 2 H).

【0135】実施例 17

(3-{(1E)-3-[2-(4-イソプロピルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

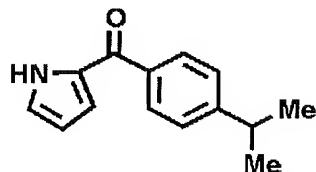
【化112】



【0136】実施例 17-1

(4-イソプロピルフェニル) (1H-ピロール-2-イル) メタノンの合成

【化113】



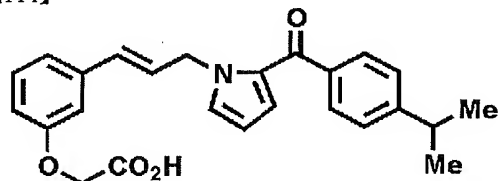
1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロールと 4-イソプロピルベンゾイルクロライドより、参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.64 (brs, 1 H), 7.85 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.14-7.12 (m, 1 H), 6.92-6.90 (m, 1 H), 6.35-6.33 (m, 1 H), 2.99 (sept, 1 H, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 1.29 (d, 6 H, $J = 6.9$ Hz).

【0137】実施例 17-2

(3-{(1E)-3-[2-(4-イソプロピルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

【化114】



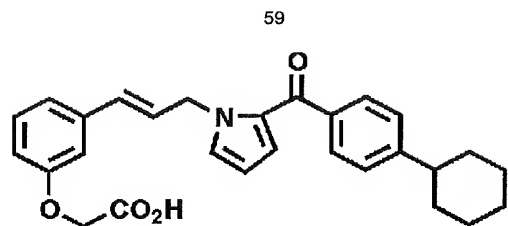
実施例 17-1 の化合物と参考例 3 の化合物より、実施例 3-5 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.76 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (dd, 1 H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.06-7.04 (m, 1 H), 7.00 (dd, 1 H, $J = 2.3, 7.8$ Hz), 6.92 (dd, 1 H, $J = 2.3, 2.3$ Hz), 6.81-6.79 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H, $J = 2.3, 7.8$ Hz), 6.48-6.39 (m, 2 H), 6.22-6.20 (m, 1 H), 5.18 (d, 2 H, $J = 4.7$ Hz), 4.65 (s, 2 H), 2.97 (sept, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 1.28 (d, 6 H, $J = 6.9$ Hz).

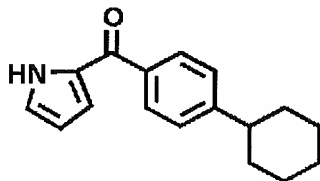
【0138】実施例 18

(3-{(1E)-3-[2-(4-シクロヘキシルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ)酢酸の合成

【化115】



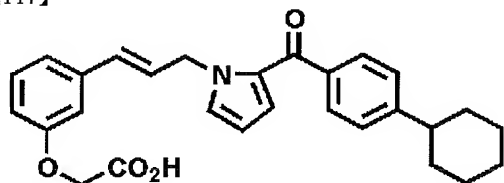
【0139】実施例18-1
(4-シクロヘキシルフェニル) (1H-ピロール-2-イル) メタノンの合成
【化116】



1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロールと4-シクロヘキシルベンゾイルクロライドより、参考例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.66 (brs, 1 H), 7.84 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.14-7.12 (m, 1 H), 6.92-6.90 (m, 1 H), 6.35-6.33 (m, 1 H), 2.59-2.58 (m, 1 H), 2.05-1.75 (m, 4 H), 1.48-1.26 (m, 6 H).

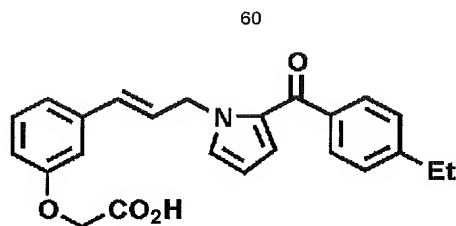
【0140】実施例18-2
(3-{(1E)-3-[2-(4-シクロヘキシルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ) 酢酸の合成
【化117】



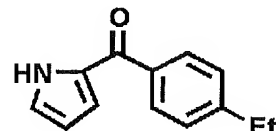
実施例18-1の化合物と参考例3の化合物より、実施例3-5と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (dd, 1 H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.05-7.03 (m, 1 H), 7.02 (dd, 1 H, $J = 2.3, 7.8$ Hz), 6.92 (dd, 1 H, $J = 2.3, 2.3$ Hz), 6.81-6.78 (m, 2 H), 6.45-6.43 (m, 2 H), 6.22-6.20 (m, 1 H), 5.19 (d, 2 H, $J = 4.6$ Hz), 4.66 (s, 2 H), 2.57-2.56 (m, 1 H), 1.91-1.75 (m, 4 H), 1.47-1.25 (m, 6 H).

【0141】実施例19
(3-{(1E)-3-[2-(4-エチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ) 酢酸の合成
【化118】



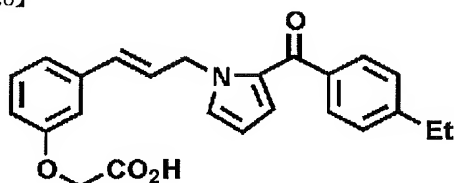
【0142】実施例19-1
(4-エチルフェニル) (1H-ピロール-2-イル) メタノンの合成
【化119】



1-ベンゼンスルフォニル-1H-ピロールと4-エチルベンゾイルクロライドより、参考例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.72 (brs, 1 H), 7.85 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.14-7.13 (m, 1 H), 6.92-6.90 (m, 1 H), 6.35-6.34 (m, 1 H), 2.74 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.29 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

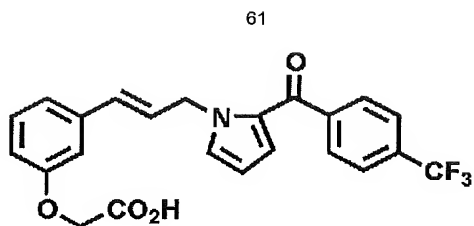
【0143】実施例19-2
(3-{(1E)-3-[2-(4-エチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ) 酢酸の合成
【化120】



実施例19-1の化合物と参考例3の化合物より、実施例3-5と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (dd, 1 H, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.05-7.04 (m, 1 H), 7.01 (dd, 1 H, $J = 2.2, 7.9$ Hz), 6.92 (dd, 1 H, $J = 2.2, 2.0$ Hz), 6.80-6.78 (m, 2 H), 6.45-6.43 (m, 2 H), 6.22-6.20 (m, 1 H), 5.19 (d, 2 H, $J = 4.6$ Hz), 4.65 (s, 2 H), 2.72 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.27 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

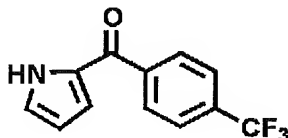
【0144】実施例20
(3-{(1E)-3-[2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]-1-プロペニル}フェノキシ) 酢酸の合成
【化121】



【0145】実施例20-1

1H-ピロール-2-イル [4-(トリフルオロメチル)フェニル] メタノンの合成

【化122】



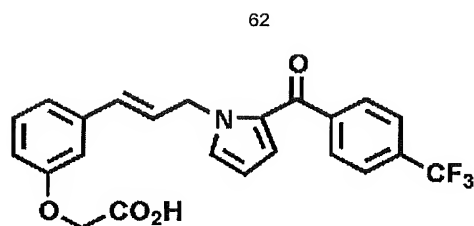
2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (3.75 g, 26.6 mmol) を100 mLのTHFに溶かして、-70度で攪拌しながら、n-ブチルリチウム (1.6Mのヘキサン溶液として17.3 mL, 27.8 mmol) を滴下した。そのまま、1時間攪拌した後、N-(ベンゼンスルホニル) ピロール (5.00 g, 24.1 mmol) のTHF (100 mL) 溶液を滴下した。さらに、1時間攪拌した後、4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (4.63 g, 26.6 mmol) のTHF (50 mL) 溶液を滴下した。室温へ1時間かけて温度を上げて、2N塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終結させた。酢酸エチルで抽出して、有機層は水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣を200mLのクロロホルムに溶かして、二酸化マンガ (55 g) を加えて、2時間室温攪拌した。濾別して、濾液を濃縮して、残渣をTHF (50 mL)-メタノール (50 mL) に溶かして、4N水酸化ナトリウム (100 mL) を加えて、60度で2時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出して、有機層は水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1→5:1) で精製することで、表題化合物を得た。 (2.85 g, 44.8 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.66 (brs, 1 H), 7.98 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.75 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.18 (m, 1 H), 6.88-6.86 (m, 1 H), 6.38-6.36 (m, 1 H).

【0146】実施例20-2

[3-(1E)-3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ピロール-1-イル}-1-プロペニル] フェノキシ] 酢酸の合成

【化123】



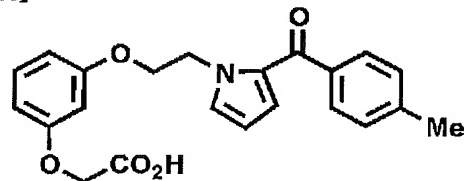
実施例20-1の化合物と参考例3の化合物より、実施例3-5と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.71 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 7.8, 8.0 Hz), 7.11-7.10 (m, 1 H), 7.02 (dd, 1 H, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.93 (dd, 1 H, J = 2.2, 2.2 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.0 Hz), 6.75-6.74 (m, 1 H), 6.49-6.39 (m, 2 H), 6.25-6.23 (m, 1 H), 5.21 (d, 2 H, J = 4.7 Hz), 4.66 (s, 2 H).

【0147】実施例21

(3-{2-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]エトキシ}フェノキシ)酢酸の合成

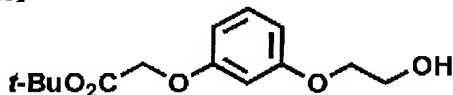
【化124】



【0148】実施例21-1

[3-(2-ヒドロキシアトキシ)フェノキシ]酢酸 t-ブチルの合成

【化125】



3-アセトキシフェノール (3.04g, 20mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液に、炭酸カルシウム (2.76 g, 20 mmol)、プロモ酢酸エチル (2.2 mL, 20 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) にて分離精製し、[3-(アセチルオキシ)フェノキシ]酢酸エチルを得た (3.30 g, 69 %).

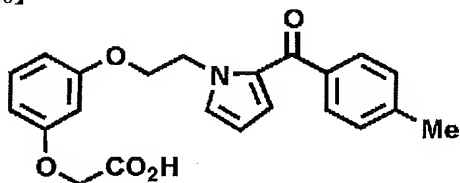
【0149】水素化リチウムアルミニウム (455 mg, 12 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、上記 [3-(アセチルオキシ)フェノキシ]酢酸エチル (1.19 g, 5mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を室温にて滴下し、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液に10

%塩酸水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%塩酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェノールを得た(864 mg, quant.)。上記3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェノール(864 mg, 5 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、炭酸カリウム(967 mg, 7 mmol)、プロモ酢酸t-ブチル(0.89 ml, 6 mmol)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1)にて分離精製し、表題化合物を得た(3.30 g, 69%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.18 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz), 6.46 - 6.52 (m, 2 H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t, 2 H, J = 4.5 Hz), 3.92 - 3.97 (m, 2 H), 2.04 (t, 2 H, J = 6.2 Hz), 1.49 (s, 9H)

【0150】実施例21-2

(3-{2-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]エトキシ}フェノキシ)酢酸の合成

【化126】



[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェノキシ]酢酸t-ブチル(268 mg, 1mmol)、トリエチルアミン(0.21 ml, 1.5 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液に、メタンスルホンクロライド(0.093 ml, 1.2 mmol)を0度にて滴下し、反応液を0度にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、メシル体混合物を得た。

【0151】参考例1の化合物(222 mg, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、t-ブトキシカリウム(135 mg, 1.2 mmol)を0度にて加え、反応液を10分間攪拌した。この反応液に、上記メシル体混合物のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液を加え、0度にて5時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ

チル = 4:1)にて分離精製し、カップリング体を得た。上記カップリング体を10%水酸化ナトリウム水(1 ml)、メタノール(4 ml)に溶解し、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液をヘキサンにて洗浄後、水層を硫酸水素カリウム水にて酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧下乾燥し、表題化合物を得た(56 mg, 15%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.16 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.10 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 1.9 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 4.0 Hz, 1.7 Hz), 6.48 - 6.56 (m, 3 H), 6.17 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, 2.5 Hz), 4.76 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 4.63 (s, 2 H), 4.34 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 2.42 (s, 3 H)

【0152】実施例22

PPARδアゴニスト活性の評価

【0153】実施例22-1

実験材料

ヒト脳cDNAライブラリーを鋳型として、2種類のプライマー(フォワードプライマー: 5'-GGCGGATCCGTCATGTCACACAACGCTATCC-3'、リバースプライマー: 5'-CGGGGATCCTTAGTACATGTCCTTGTAGATCTCC-3')を用いたPCR反応を行い、ヒトPPARδのリガンド結合領域(アミノ酸残基138-441を含む)をコードする遺伝子断片取得した。取得した遺伝子断片を酵母GAL4蛋白のDNA結合領域を含む発現ベクターpM(クローンテック)のマルチクローニングサイトに挿入し、GAL4蛋白DNA結合領域とヒトPPARδリガンド結合領域の融合蛋白を発現するベクタープラスミドを得た。レポータープラスミドとして、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を含むpGL3-basicベクター(プロメガ)にGAL4蛋白応答配列UASとウサギβグロビンプロモーターを挿入したものを用いた。形質転換効率の補正用に、lacZ遺伝子を含むプラスミドpβgal control(クローンテック)を用いた。

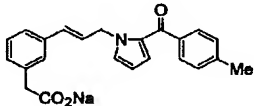
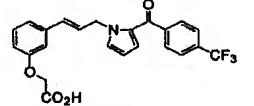
【0154】実施例22-2

ルシフェラーゼアッセイ

COS-1細胞は、5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清(ギブコ)を含むフェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(ギブコ)を用い、5%二酸化炭素存在下、37度で培養した。COS-1細胞を24ウェルプレートに5x10⁴個/ウェルの密度で播種し、一晚培養した。培地を5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清不含培地に交換し、1ウェル当たり、GAL4-PPARδ発現プラスミド5ng、レポータープラスミド50ng、pβgal control 350ngのDNAをリポフェクタミンP

ラス試薬（ギブコ）を用いてトランスフェクションした。4時間培養後、培地を5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清含有培地に交換し、本発明化合物を最終濃度1 μ Mまたは10 μ Mとなるように添加した。24時間培養後、ルシフェラーゼアッセイシステム（プロメガ）添付の細胞溶解液を用いて細胞を溶解し、同添付のルシフェラーゼ測定試薬を用いて、ルミノメーターにて

PPAR δ アゴニスト活性

実施例番号	構造式	濃度		
		1 μ M	3 μ M	10 μ M
実施例 4		1.92	4.58	7.6
実施例 20		2.4	4.67	4.64

【発明の効果】本発明により、ピロール誘導体を有効成分とするPPAR δ アゴニストが提供される。特に、本発明化合物は、PPAR δ アゴニスト活性により、血中

ルシフェラーゼ活性を測定した。 β -ガラクトシダーゼ活性は、 β -ガラクトシダーゼ酵素測定システム（プロメガ）を用いて測定し、形質転換効率を補正した。PPAR δ アゴニスト活性は、対照として溶媒（DMSO）を添加したウェルのルシフェラーゼ活性を1とした相対活性で示した。

【表 4】

脂質低下剤として有用であり、さらには、本発明化合物を有効成分として、アテローム性冠状動脈硬化症の治療剤または予防剤として使用することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

C07D 405/06

識別記号

F I

C07D 405/06

タームコード* (参考)

(72)発明者 永田 龍

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB04 CC81 DD04 EE01
4C069 AC07 BA02 BB22
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 GA02
GA07 MA01 MA04 NA14 ZA45
ZC33